



SENADO FEDERAL

Secretaria-Geral da Mesa
Secretaria de Comissões

Coordenação de Comissões Especiais, Temporárias e Parlamentares de Inquérito

Ofício nº 594/2021 - CPIPANDEMIA

Brasília, 7 de maio de 2021

A Sua Excelência o Senhor
Marcelo Queiroga
Ministro da Saúde

Assunto: **Solicitação de informações – Requerimento nº 391/2021-CPIPANDEMIA**

Senhor Ministro,

No intuito de instruir os trabalhos da Comissão Parlamentar de Inquérito, criada pelos Requerimentos do Senado Federal nº 1371 e 1372, de 2021, para “apurar as ações e omissões do Governo Federal no enfrentamento da Pandemia da Covid-19 no Brasil; as possíveis irregularidades, bem como outras ações ou omissões cometidas por administradores públicos federais, estaduais e municipais, no trato com a coisa pública, limitado apenas quanto à fiscalização dos recursos da União repassados aos demais entes federados para as ações de prevenção e combate à Pandemia da Covid-19”, e com fulcro no art. 148 do Regimento Interno do Senado Federal, e no art. 2º da Lei nº 1.579, de 1952, encaminho a Vossa Excelência o Requerimento nº 391/2021 – CPIPANDEMIA, aprovado na 5ª Reunião da CPI da Pandemia, ocorrida no dia 06.05.2021, para atendimento.

Solicito que a documentação seja encaminhada no prazo de 10 (dez) dias úteis, em meio magnético, para o endereço eletrônico sec.cpipandemia@senado.leg.br.

Atenciosamente,

Senador Omar Aziz
Presidente da CPI Pandemia





SENADO FEDERAL
CPI DA PANDEMIA (Criada pelo RQS nº 1371/2021 e RQ S nº 1372/2021)

REQUERIMENTO Nº DE - CPIPANDEMIA

Senhor Presidente,

Requeremos, nos termos do art. 58, § 3º, da Constituição Federal, combinado com o art. 2º da Lei nº 1.579/1952 e o art. 148 do Regimento Interno do Senado Federal, sejam prestadas informações por parte do Ministro de Estado da Saúde acerca das medidas deste Ministério relacionadas a aquisição das vacinas Sputnik V e Covaxin

Nesses termos, requisita-se:

1. Cópia integral dos documentos produzidos por este Ministério em relação a aquisição destas vacinas, tais como: contratos, minutas, subsídios de informação para a dispensa de licitação, manifestações das empresas ofertantes, respostas do Ministério e todas as informações relacionadas.
2. Qual fundamentação do Governo Federal utilizar de empresas constituídas no Brasil para intermediar a compra destas vacinas? Este procedimento é semelhante as tratativas do Governo Federal com a vacina de Oxford? Este procedimento é semelhante com as negociações estabelecidas para a aquisição das vacinas da Pfizer e da Jansen?
3. O Governo Federal procurou inicialmente os produtores e fornecedores desta vacina sem a intermediação de outra organização privada? Se sim, qual o motivo que o governo federal deu prosseguimento a compra através de

intermediários? Quais os valores ofertados anteriormente pelas empresas e quais os valores ofertados neste momento? Solicitamos o envio de documentação comprobatória.

4. O Governo Federal solicitou a transferência de tecnologia dessas vacinas para algum laboratório público brasileiro? Se sim, quais foram as respostas dos fornecedores e dos produtores? Se não, qual o motivo do Governo Federal não ter feito esta solicitação?
5. O Governo Federal ao fazer as tratativas para aquisição destas vacinas, busca vacinas já produzidas no exterior ou a produção interna no Brasil?
6. Se o Governo Federal buscar a importação de vacinas do exterior, qual a razão de não fazer a negociação direta com os produtores?
7. Em caso do Governo Federal buscar a produção local destas vacinas, o Governo Federal utilizará laboratórios públicos? Em caso de laboratórios privados, quais serão? Qual a capacidade instalada destes laboratórios? Qual o compromisso de ampliação? Qual o cronograma de produção?
8. Quanto serão as taxas administrativas ou de intermediação que o Governo Federal pagará ou que se encontra previstas nos contratos firmados, diante da intermediação das empresas brasileiras aos fornecedores internacionais?
9. O Ministério da Saúde tem conhecimento de alguma denúncia relativa as empresas que estão fazendo a intermediação ou importação destas vacinas? Quais os instrumentos de compliance e controle interno que o Ministério tem feito a fim de garantir a lisura destes contratos?
10. Qual a previsão de vacinas por fornecedor e por período que orienta o atual planejamento do Ministério da Saúde no fornecimento destas vacinas?



JUSTIFICAÇÃO

O Ministério da Saúde como autoridade sanitária máxima no Brasil, tem como dever constitucional zelar pela saúde de todos e pelo bem estar-social, inclusive com a oferta de protocolos e na orientação de Políticas Públicas de Saúde.

O Brasil possui um importante Programa Nacional de Imunizações (PNI) onde distribui mais de 300 milhões de doses anuais em vacinas, soros e imunoglobulinas, Programa que contribuiu com conquistas históricas como a erradicação da varíola e da poliomielite, além da grande redução de mortes por sarampo.

Diante deste cenário, a Pandemia da SARS-COV-2 trouxe um enorme desafio sobre como realizar o abastecimento e a oferta de vacinas para toda população brasileira diante desta pandemia.

Nos últimos dias, algumas notícias apontam que o Ministério da Saúde publicou dispensa de licitação para a compra das vacinas COVAXIN e SPUTINIK V: “Ministério da Saúde publica dispensa de licitação para compra das vacinas Covaxin e Sputnik V Aplicação das duas vacinas contra a Covid-19 ainda não foi autorizada pela Anvisa.

Extratos apontam gastos de R\$ 2,3 bilhões com compra dos imunizantes. Por G1 — Brasília O Ministério da Saúde confirmou a dispensa de licitação para a compra de outras duas vacinas contra a Covid19, a indiana Covaxin e a russa Sputnik V.

Os extratos foram publicados no Diário Oficial da União na sexta-feira (19). Eles preveem o gasto de R\$ 2,3 bilhões com a compra dos dois imunizantes e de insumos destinados à vacinação contra a Covid-19. Sputnik e Covaxin ainda não tiveram seu uso autorizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).



Portanto, mesmo que sejam compradas pelo governo, essas vacinas só poderão ser aplicadas na população depois do sinal verde da agência. Até o momento, a Anvisa autorizou o uso emergencial no Brasil de duas vacinas, a CoronaVac, desenvolvida pela China em parceria com o Instituto Butantan, e a da Universidade de Oxford, na Inglaterra.

No início de fevereiro, o Ministério da Saúde havia anunciado negociação com os representantes do instituto russo Gamaleya, fabricante da Sputnik V, e do laboratório indiano Bharat Biotech, fornecedor da Covaxin, para a compra de mais 30 milhões de doses das vacinas. Já na quarta-feira (17), o ministro da Saúde, Eduardo Pazuello, afirmou, em reunião com governadores, que 230 milhões de doses de vacinas serão entregues até 31 de julho. Essa conta de Pazuello considera a negociação das vacinas Sputnik V e Covaxin.”¹

A Política Nacional de Vacinação para a COVID-19 tem sido um dos maiores desafios do estado brasileiro em sua história, e os inegáveis equívocos do Governo Federal tem custado tempo e vidas brasileiras. Desta forma, apresentamos este requerimento pela importância de debatermos as medidas aqui apresentadas e executarmos o papel de fiscalizador do poder legislativo.

Sala da Comissão, 3 de maio de 2021.

Senador Humberto Costa
(PT - PE)

Senador Rogério Carvalho
(PT - SE)



Ministério da Saúde
Gabinete do Ministro
Assessoria Parlamentar

DESPACHO

ASPAR/GM/MS

Brasília, 30 de maio de 2021.

Ao Gabinete do Ministro

Assunto: **Requerimento do Senado Federal nº 594/2021 - CPIPANDEMIA - Requer que sejam encaminhadas pelo Ministério da Saúde informações acerca das medidas adotadas relacionadas à aquisição das vacinas Sputnik V e Covaxin.**

1. Trata-se do **Ofício n.º 594/2021, da Comissão Parlamentar de Inquérito da Pandemia - CPIPANDEMIA, do Senado Federal (0020456435), que encaminha o Requerimento de Informação nº 391/2021 (0020456479), de autoria dos Senadores Humberto Costa e Rogério Carvalho, por meio do qual requerem que sejam encaminhadas pelo Ministério da Saúde informações acerca das medidas adotadas relacionadas à aquisição das vacinas Sputnik V e Covaxin.**

2. Em resposta, encaminho por meio do endereço eletrônico disponibilizado por essa Comissão, os Despachos **SE/GAB/SE/MS (0020620474), DLOG/SE/MS (0020571268)** e documentos complementares, elaborados pela **Secretaria Executiva - SE/MS**; o Despacho **SCTIE/GAB/SCTIE/MS (0020632990)** e a **Nota Informativa n.º 13/2021-CGPCLIN/DECIT/SCTIE/MS (0020632704)**, acompanhados dos seus respectivos **Anexos Monitoramento de Vacinas em Desenvolvimento (0020632784), Processo ETEC e Comitê Técnico (0020632799)**, elaborados pela **Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE/MS**; o Despacho **SVS/NUJUR/SVS/MS (0020971215)**, elaborado pela **Secretaria de Vigilância em Saúde - SVS/MS**; o Despacho **CORREG (0021429577)** elaborado pela **Corregedoria-Geral - CORREG/MS**; e o Despacho **DINTEG/MS (0021561659)**, acompanhado dos anexos **Plano de Integridade (0021573568)** e **Portaria política de gestão de riscos (0021573752)**, elaborado pela **Diretoria de Integridade - DINTEG/MS**..

PAULO TIAGO ALMEIDA MIRANDA
Chefe da Assessoria Parlamentar Substituto



Documento assinado eletronicamente por **Paulo Tiago Almeida Miranda, Chefe da Assessoria Parlamentar substituto(a)**, em 29/07/2021, às 09:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0020832030** e o código CRC **DBF88B63**.

Referência: Processo nº 25000.069745/2021-57

SEI nº 0020832030



Ministério da Saúde
Gabinete do Ministro
Assessoria Parlamentar

OFÍCIO Nº 3296/2021/ASPAR/GM/MS

Brasília, 08 de junho de 2021.

A Sua Excelência o Senhor
Senador **OMAR AZIZ**

Presidente da Comissão Parlamentar de Inquérito da Pandemia - CIPANDEMIA
Senado Federal

Praça dos Três Poderes, Anexo II, Ala Alexandre Costa, sala 15 - Subsolo
CEP 70.165-900 - Brasília/DF

**Assunto: Requerimento do Senado Federal nº 594/2021 - CIPANDEMIA -
Requer que sejam encaminhadas pelo Ministério da Saúde informações
acerca das medidas adotadas relacionadas à aquisição das vacinas Sputnik V
e Covaxin.**

Senhor Presidente,

Em resposta ao **Ofício n.º 594/2021, dessa Comissão Parlamentar de Inquérito da Pandemia - CIPANDEMIA**, de 07 de maio de 2021, referente ao **Requerimento de Informação nº 391/2021**, de autoria dos Senadores Humberto Costa e Rogério Carvalho, encaminhado **por meio do endereço eletrônico disponibilizado por essa Comissão**, para ciência e atendimento à solicitação do referido Requerimento, as informações prestadas pelo corpo técnico deste Ministério.

Atenciosamente,

MARCELO QUEIROGA

Ministro de Estado da Saúde



Documento assinado eletronicamente por **Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes, Ministro de Estado da Saúde**, em 02/08/2021, às 12:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0020958801** e o código CRC **F524C319**.

Referência: Processo nº 25000.069745/2021-57

SEI nº 0020958801

Assessoria Parlamentar - ASPAR
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900
Site - saude.gov.br



Ministério da Saúde
Secretaria Executiva
Gabinete da Secretaria Executiva

DESPACHO

SE/GAB/SE/MS

Brasília, 18 de maio de 2021.

Ref.: Despacho ASPAR (0020458272), de 10 de maio de 2021.

Assunto: **Requerimento de Informação nº 391/2021/CPIPANDEMIA - Senadores Humberto Costa (PT/PE) e Rogério Carvalho (PT/SE).**

1. Ciente.

2. Trata-se do Ofício nº 594/2021 - CPIPANDEMIA (0020456435), de autoria do Presidente da CPI da Pandemia, Senador Omar Aziz, o qual faz referência ao Requerimento do Senado Federal nº 391/2021/CPIPANDEMIA (0020456479), de autoria dos Senadores Humberto Costa (PT/PE) e Rogério Carvalho (PT/SE), por meio do qual requerem que sejam encaminhadas pelo Ministério da Saúde informações acerca das medidas adotadas relacionadas à aquisição das vacinas Sputnik V e Covaxin.

3. Acerca do assunto, o Departamento de Logística em Saúde, por meio do Despacho DLOG (0020571268), informa que disponibiliza os documentos referentes aos Termos de Referência/TR e Contratos mediante o link : <https://drive.google.com/drive/folders/1Lf1T1LAPV-eB1WJdn8IkRFYRLtWxbfjQ?usp=sharing>.

4. Ao Chefe da Assessoria Parlamentar - **ASPAR/GM/MS**, em restituição, para conhecimento e providências decorrentes.

ALESSANDRO GLAUCO DOS ANJOS DE VASCONCELOS
Secretário-Executivo Adjunto



Documento assinado eletronicamente por **Alessandro Glauco dos Anjos de Vasconcelos, Secretário-Executivo Adjunto**, em 21/05/2021, às 22:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0020620474** e o código CRC **24D8846D**.



Ministério da Saúde
Secretaria Executiva
Departamento de Logística em Saúde

DESPACHO

DLOG/SE/MS

Brasília, 14 de maio de 2021.

Ao GAB/SE,

Assunto: **Requerimento do Senado Federal nº 391/2021/CPIPANDEMIA, de autoria dos Senadores Humberto Costa e Rogério Carvalho - URGENTE.**

1. Trata-se do **Requerimento do Senado Federal nº 391/2021/CPIPANDEMIA** (0020456479), de autoria dos Senadores Humberto Costa e Rogério Carvalho, por meio do qual requerem que sejam encaminhadas pelo Ministério da Saúde informações acerca das medidas adotadas relacionadas à aquisição das vacinas Sputnik V e Covaxin, *in verbis*:

1. Cópia integral dos documentos produzidos por este Ministério em relação a aquisição destas vacinas, tais como: contratos, minutas, subsídios de informação para a dispensa de licitação, manifestações das empresas ofertantes, respostas do Ministério e todas as informações relacionadas.
2. Qual fundamentação do Governo Federal utilizar de empresas instituídas no Brasil para intermediar a compra destas vacinas? Este procedimento é semelhante as tratativas do Governo Federal com a vacina de Oxford? Este procedimento é semelhante com as negociações estabelecidas para a aquisição das vacinas da Pfizer e da Jansen?
3. O Governo Federal procurou inicialmente os produtores e fornecedores desta vacina sem a intermediação de outra organização privada? Se sim, qual o motivo que o governo federal deu prosseguimento a compra através de intermediários? Quais os valores ofertados anteriormente pelas empresas e quais os valores ofertados neste momento? Solicitamos o envio de documentação comprobatória.
4. O Governo Federal solicitou a transferência de tecnologia dessas vacinas para algum laboratório público brasileiro? Se sim, quais foram as respostas dos fornecedores e dos produtores? Se não, qual o motivo do Governo Federal não ter feito esta solicitação?
5. O Governo Federal ao fazer as tratativas para aquisição destas vacinas, busca vacinas já produzidas no exterior ou a produção interna no Brasil?
6. Se o Governo Federal buscar a importação de vacinas do exterior, qual a razão de não fazer a negociação direta com os produtores?
7. Em caso do Governo Federal buscar a produção local destas vacinas, o Governo Federal utilizará laboratórios públicos? Em caso de laboratórios privados, quais serão? Qual a capacidade instalada destes laboratórios? Qual o compromisso de ampliação? Qual o cronograma de produção?
8. Quanto serão as taxas administrativas ou de intermediação que o Governo Federal pagará ou que se encontra previstas nos contratos firmados, diante da intermediação das empresas brasileiras aos fornecedores internacionais?

9. O Ministério da Saúde tem conhecimento de alguma denúncia relativa as empresas que estão fazendo a intermediação ou importação destas vacinas? Quais os instrumentos de compliance e controle interno que o Ministério tem feito a fim de garantir a lisura destes contratos?

10. Qual a previsão de vacinas por fornecedor e por período que orienta o atual planejamento do Ministério da Saúde no fornecimento destas vacinas?

2. Considerando o OFÍCIO CIRCULAR Nº 28/2021/SE/GAB/SE/MS(0020391446), registra-se que as informações referentes às negociações deverão ser disponibilizadas por essa Secretaria Executiva.

3. Quanto aos Termos de Referência - TR e Contratos, este DLOG disponibiliza os documentos por meio do link: <https://drive.google.com/drive/folders/1Lf1T1LAPV-eB1WJdn8IkRFYRLtWxbfjQ?usp=sharing>.

4. Sendo essas as informações que competem a este Departamento, restitui-se para demais providências, **na urgência que o caso requer**.



Documento assinado eletronicamente por **Roberto Ferreira Dias, Diretor(a) do Departamento de Logística**, em 17/05/2021, às 19:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0020571268** e o código CRC **4CEC8773**.



Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Gabinete

DESPACHO

SCTIE/GAB/SCTIE/MS

Brasília, 18 de maio de 2021.

URGENTE

Referência Sei: 0020632704, 0020632784, 0020632799, 0020632502

Proveniência: Senado Federal - Senadores Humberto Costa e Rogério Carvalho.

Assunto: Requerimento do Senado Federal nº 391/2021/CPIPANDEMIA (0020456479), de autoria dos Senadores Humberto Costa e Rogério Carvalho, por meio do qual requerem que sejam encaminhadas pelo Ministério da Saúde informações acerca das medidas adotadas relacionadas à aquisição das vacinas Sputnik V e Covaxin.

Ciente e de acordo quanto ao teor da Nota Informativa nº 13/2021-CGPCLIN/DECIT/SCTIE/MS (0020632704), elaborada no âmbito do Departamento de Ciência e Tecnologia com seus respectivos anexos (0020632784, 0020632799), acerca do Requerimento do Senado Federal nº 391/2021/CPIPANDEMIA (0020456479), que requer o encaminhamento pelo Ministério da Saúde de informações acerca das medidas adotadas sobre a aquisição das vacinas Sputnik V e Covaxin.

Restitua-se à Assessoria Parlamentar (ASPAR/GM), para análise e providências pertinentes.

HÉLIO ANGOTTI NETO

Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde



Documento assinado eletronicamente por **Hélio Angotti Neto, Secretário(a) de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde**, em 19/05/2021, às 00:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0020632990** e o código CRC **062E97A6**.



Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Ciência e Tecnologia
Coordenação-Geral de Ações Estratégicas em Pesquisa Clínica

NOTA INFORMATIVA Nº 13/2021-CGPCLIN/DECIT/SCTIE/MS

1. Trata-se de resposta ao Requerimento nº 391/2021-CPIPANDEMIA (0020456479), o qual requer do Ministério da Saúde as seguintes informações relacionadas à aquisição das vacinas Sputnik V e Covaxin:

1. Cópia integral dos documentos produzidos por este Ministério em relação a aquisição destas vacinas, tais como: contratos, minutas, subsídios de informação para a dispensa de licitação, manifestações das empresas ofertantes, respostas do Ministério e todas as informações relacionadas.
2. Qual fundamentação do Governo Federal utilizar de empresas constituídas no Brasil para intermediar a compra destas vacinas? Este procedimento é semelhante as tratativas do Governo Federal com a vacina de Oxford? Este procedimento é semelhante com as negociações estabelecidas para a aquisição das vacinas da Pfizer e da Jansen?
3. O Governo Federal procurou inicialmente os produtores e fornecedores desta vacina sem a intermediação de outra organização privada? Se sim, qual o motivo que o governo federal deu prosseguimento a compra através de intermediários? Quais os valores ofertados anteriormente pelas empresas e quais os valores ofertados neste momento? Solicitamos o envio de documentação comprobatória.
4. O Governo Federal solicitou a transferência de tecnologia dessas vacinas para algum laboratório público brasileiro? Se sim, quais foram as respostas dos fornecedores e dos produtores? Se não, qual o motivo do Governo Federal não ter feito esta solicitação?
5. O Governo Federal ao fazer as tratativas para aquisição destas vacinas, busca vacinas já produzidas no exterior ou a produção interna no Brasil?
6. Se o Governo Federal buscar a importação de vacinas do exterior, qual a razão de não fazer a negociação direta com os produtores?
7. Em caso do Governo Federal buscar a produção local destas vacinas, o Governo Federal utilizará laboratórios públicos? Em caso de laboratórios privados, quais serão? Qual a capacidade instalada destes laboratórios? Qual o compromisso de ampliação? Qual o cronograma de produção?
8. Quanto serão as taxas administrativas ou de intermediação que o Governo Federal pagará ou que se encontra previstas nos contratos firmados, diante da intermediação das empresas brasileiras aos fornecedores internacionais?
9. O Ministério da Saúde tem conhecimento de alguma denúncia relativa as empresas que estão fazendo a intermediação ou importação destas vacinas? Quais os instrumentos de compliance e controle interno que o Ministério tem feito a fim de garantir a lisura destes contratos?
10. Qual a previsão de vacinas por fornecedor e por período que orienta o atual planejamento do Ministério da Saúde no fornecimento destas vacinas?

2. *A priori*, cumpre destacar que o Departamento de Ciência e

Tecnologia (Decit/SCTIE/MS) não dispõe de competência normativa para negociação ou aquisição de vacinas contra a Covid-19. O Departamento é, em verdade, a área responsável por coordenar e executar, no âmbito do Ministério da Saúde, as ações e programas de pesquisa e de desenvolvimento científico e tecnológico em saúde, competindo-lhe articular-se intersetorialmente no âmbito do Sistema Nacional de Ciência e Tecnologia, conforme o art. 32 do Decreto nº 9.795/2019.

3. Nesse contexto, considerando que a pandemia decorrente do novo coronavírus deflagrou a necessidade de produção de conhecimento científico sobre tecnologias de imunização contra o SARS-CoV-2, o Decit/SCTIE/MS, no âmbito de suas atribuições, promoveu o financiamento de pesquisas relacionadas à Covid-19, e realizou ações de levantamento e sistematização das evidências científicas mundiais das vacinas em desenvolvimento contra a Covid-19.

4. O monitoramento do desenvolvimento de vacinas contra o SARS-CoV-2 foi realizado por meio da produção dos relatórios **“Vacinas em Desenvolvimento contra Covid-19”**, no qual é apresentado o cenário global do desenvolvimento de vacinas, detalhando-se informações técnicas e científicas de cada candidata à vacina contra o SARS-CoV-2 em fase clínica de desenvolvimento, tais como: desenvolvedor, país, nome da vacina, plataforma tecnológica (tipo de vacina), fase de desenvolvimento, registros dos ensaios clínicos disponibilizados em plataforma específica, detalhes dos ensaios clínicos e publicações científicas. O relatório é atualizado periodicamente e, até a presente data, foram elaboradas cinco versões. Os relatórios são públicos e estão disponíveis no seguinte endereço eletrônico: www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/vacinas/relatorios-de-monitoramento-sctie. Todos os relatórios elaborados até o momento constam do Anexo Monitoramento de Vacinas (0020632784).

5. Ademais, o Departamento participou das discussões sobre vacinas, no âmbito do Ministério da Saúde, principalmente no que tange às questões técnico-científicas relacionadas. Nesse sentido, o DECIT/SCTIE/MS foi a área designada como Secretaria Executiva do Comitê Técnico no âmbito do Ministério da Saúde, criado pela Portaria GM/MS nº 3.290, de 4 de dezembro de 2020, para o acompanhamento das ações de pesquisa, desenvolvimento, produção, contratualização, transferência e incorporação tecnológica da vacina AZD 1222/ChAdOx1 nCoV19 contra a Covid-19, decorrentes da Encomenda Tecnológica (Etec) firmada entre a Fiocruz e a AstraZeneca Brasil.

6. A Etec é o instrumento por meio do qual o Estado adquire o esforço de pesquisa e desenvolvimento (P&D) destinado a encontrar solução não disponível no mercado para aplicação específica. Foi instituída pela Lei nº 13.243/2016 para dar tratamento econômico eficiente nas situações em que existe uma demanda por determinada solução, mas esta solução não está disponível no mercado e, para que esteja, é necessário, primeiro, que seja estudada e desenvolvida.

7. Assim, ainda no primeiro semestre de 2020, visando a assegurar à população brasileira uma possível vacina em tempo oportuno, decidiu-se pelo estabelecimento de Encomenda Tecnológica (Etec) para o desenvolvimento da vacina AZD1222/ChAdOx1, desenvolvida pela Universidade de Oxford em parceria com a farmacêutica AstraZeneca. Este Departamento de Ciência e Tecnologia apoiou a gestão do Ministério da Saúde por meio da elaboração de Notas Técnicas e Notas Informativas em relação à vacina AZD1222/ChAdOx1 n-

Cov contra SARS-CoV-2.

8. Na Etec firmada está previsto o escalonamento (desenvolvimento do processo em escala industrial) da produção do insumo farmacêutico ativo (IFA) em quantidade suficiente para a produção de 100,4 milhões de doses da vacina e a transferência total de tecnologia de produção da vacina contra a Covid-19. Foi editada a Medida Provisória nº 994, de 6 de agosto de 2020, convertida na Lei nº 14.107, de 2020, que abriu crédito extraordinário em favor do Ministério da Saúde, no valor de R\$ 1.994.960.005,00, garantindo as ações necessárias à produção e disponibilização da vacina no âmbito da Etec e da transferência de tecnologia para a Fiocruz.

9. Diante do acima exposto, encaminha-se, em anexo à presente Nota Informativa, o processo relacionado ao Comitê Técnico para acompanhamento das ações da ETEC (0020632799). Ressalta-se que os demais documentos solicitados pelo Requerimento nº 391/2021-CPIPANDEMIA não estão no âmbito das competências deste Departamento, uma vez que as reuniões e as tratativas referentes à aquisição de vacinas contra Covid-19 ocorrem exclusivamente no âmbito da Secretaria-Executiva em coordenação com o Gabinete do Ministro da Saúde, em razão da relevância do tema e da necessidade de centralização das estratégias de aquisição desses imunobiológicos, consoante Ofício Circular nº 28/2021/SE/GAB/SE/MS (0018838907).

É o que se esclarece.

LUCIANA LEÃO □
Consultora Técnica

MAX NÓBREGA DE MENEZES COSTA
Coordenador-Geral de Ações Estratégicas em Pesquisa Clínica

De acordo.

ALESSANDRA DE SÁ EARP SIQUEIRA
Diretora do Departamento de Ciência e Tecnologia



Documento assinado eletronicamente por **Alessandra de Sá Earp Siqueira, Diretor(a) do Departamento de Ciência e Tecnologia**, em 18/05/2021, às 20:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Max Nóbrega de Menezes Costa, Coordenador(a)-Geral de Ações Estratégicas em Pesquisa Clínica**, em 18/05/2021, às 20:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luciana Simões Câmara Leão**,



Consultor Técnico, em 18/05/2021, às 20:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0020632704** e o código CRC **984AD705**.

Brasília, 18 de maio de 2021.

Referência: Processo nº 25000.069745/2021-57

SEI nº 0020632704

Coordenação-Geral de Ações Estratégicas em Pesquisa Clínica - CGPCLIN
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900
Site - saude.gov.br

VACINAS EM DESENVOLVIMENTO CONTRA COVID-19

09 | ABRIL | 2021

BRASÍLIA | DF | 2021

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Ciência e Tecnologia – Coordenação-Geral de Ações Estratégicas em Pesquisa Clínica

VACINAS EM DESENVOLVIMENTO CONTRA COVID-19

09 | ABRIL | 2021

BRASÍLIA | DF | **2021**

2021 Ministério da Saúde. Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. Venda proibida. Distribuição gratuita. Versão eletrônica disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/>

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Ciência e Tecnologia

Coordenação-Geral de Ações Estratégicas em Pesquisa Clínica

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tels.: (61) 3315-7990/6919

Site: www.saude.gov.br/sctie

E-mail: pesquisaclinica@saude.gov.br

Supervisão geral:

Hélio Angotti Neto

Max Nóbrega de Menezes Costa

Priscilla Azevedo Souza

Elaboração e organização:

Evandro de Oliveira Lupatini

Felipe Nunes Bonifácio

Glícia Pinheiro Bezerra

Junia Carolina Rebelo dos Santos Silva

Karla Andreia Mette Waldrich Tauil

Priscilla Azevedo Souza

Colaboração:

Jaqueline Chueke Pureza

João Paulo Alves Oliveira

Michelle Zanon Pereira

Patrícia de Souza Boaventura

Capa e projeto gráfico:

Gabriel A. R. de Paula

Edição de texto:

Fabiana Mascarenhas Sant'Ana

Citação:

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. Vacinas em desenvolvimento contra Covid-19. 09 de abril de 2021. [recurso eletrônico] / Brasília: Ministério da Saúde, 2021.

Sumário

| | |
|---|----|
| APRESENTAÇÃO | 5 |
| PRINCIPAIS INFORMAÇÕES | 6 |
| INTRODUÇÃO | 8 |
| OBJETIVO | 14 |
| MÉTODOS | 14 |
| RESULTADOS | 17 |
| REFERÊNCIAS | 61 |
| APÊNDICE 1 – Quadro com padronização do conteúdo técnico e científico de cada vacina | 71 |

APRESENTAÇÃO

Desde abril de 2020, a Coordenação-Geral de Ações Estratégicas em Pesquisa Clínica, do Departamento de Ciência e Tecnologia, da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde, vem realizando o monitoramento periódico do desenvolvimento técnico e científico das vacinas contra Covid-19, a fim de subsidiar a tomada de decisão do gestor federal do Sistema Único de Saúde (SUS). Assim, tal monitoramento soma-se aos esforços do Ministério da Saúde para viabilizar o acesso a vacinas seguras, eficazes e de qualidade à população brasileira.

Este monitoramento resultou na elaboração de Relatórios Técnicos, cuja versão consolidada do ano de 2020 está disponível* para consulta no sítio eletrônico do Ministério da Saúde. Nele, estão disponíveis um amplo conjunto de informações a respeito das etapas de pesquisa, desenvolvimento, produção, registro e incorporação de vacinas no SUS; informações a respeito dos tipos de vacinas e suas plataformas tecnológicas, bem como o detalhamento técnico e científico de cada uma das vacinas candidatas em fase clínica de desenvolvimento.

O escopo desta versão do relatório técnico consiste no monitoramento das vacinas em estágio mais avançado de desenvolvimento, isto é, aquelas que estão nas fases II/III, III e IV da pesquisa clínica, como também foca no monitoramento constante das autorizações para uso emergencial e registros sanitários das vacinas, no Brasil e no mundo.

Vale frisar que este documento tem caráter informativo e não reflete posicionamento técnico do Ministério da Saúde.

* Acesse o sítio eletrônico para ter acesso ao Relatório Técnico contendo o consolidado das ações de monitoramento realizadas em 2020: <https://www.gov.br/saude/pt-br/Coronavirus/vacinas/relatorios-de-monitoramento-sctie>.

PRINCIPAIS INFORMAÇÕES

A partir de buscas realizadas até 31 de março de 2021, apresentam-se as principais informações do cenário de vacinas no Brasil e no mundo.

No Brasil, as seguintes vacinas receberam autorização temporária de **uso emergencial**, em caráter experimental, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa):

- Em 17/01/2021:
 - Covishield - Vacina Covid-19 (recombinante). Fabricante: Serum Institute of India Pvt. Ltd. Parceria: Fiocruz/Astrazeneca;
 - Coronavac - Vacina adsorvida Covid-19 (Inativada). Fabricante: Sinovac Life Sciences Co., Ltd. Parceria: Instituto Butantan/Sinovac.
- Em 22/01/2021:
 - Coronavac - Vacina adsorvida Covid-19 (Inativada). Fabricante: Sinovac Life Sciences Co., Ltd. Parceria: Instituto Butantan/Sinovac, com etapa de produção/envase da vacina nas instalações do Instituto Butantan.
- Em 31/03/2021:
 - Janssen COVID-19 Vaccine (Ad26.COVS-2, recombinante). Fabricante: Janssen Pharmaceutical Companies | Johnson & Johnson.

As seguintes vacinas receberam o **registro sanitário** pela Anvisa:

- Em 23/02/2021:
 - Cominarty – Vacina de ácido nucleico (RNA). Fabricante: Pfizer Inc e BioNTech SE
- Em 12/03/2021:
 - Vacina Covid-19 Recombinante Fiocruz. Fabricante: Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz).
 - Vacina Covid-19 Recombinante. Fabricante: AstraZeneca.

No mundo, as vacinas dos seguintes desenvolvedores obtiveram autorização de uso emergencial e/ou registro sanitário em um ou mais países:

- Sinovac e Instituto Butantan
- Universidade de Oxford/AstraZeneca e Fiocruz
- Pfizer/BioNTech
- Moderna
- Instituto Gamaleya
- Bharat Biotechnologies
- Sinopharm Beijing
- Sinopharm Wuhan
- CanSino Biological Inc.
- FBRI SRC VB VECTOR Rospotrebnadzor Koltsovo
- Anhui Zhifei Longcom
- Janssen Pharmaceutical Companies

Globalmente, foram identificadas **331 vacinas em desenvolvimento contra SARS-CoV-2**, das quais **244 estão na fase pré-clínica** e **87 estão na fase clínica**:

- 5 vacinas estão em fase IV:
 - Sinovac
 - Universidade de Oxford/AstraZeneca
 - Pfizer/BioNTech
 - Moderna/NIAID/Lonza
 - Sinopharm Beijing

- 21 vacinas estão nas fases II/III e III:
 - Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm
 - Janssen Pharmaceutical Companies
 - CanSino Biological Inc
 - Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology
 - Novavax Inc.
 - Bharat Biotech International Ltd
 - Medicago Inc.
 - AnGes, Inc.
 - Inovio Pharmaceuticals
 - CureVac AG
 - Anhui Chongqing Zhifei Biological E Ltd
 - Research Institute for Biological Safety Problems (RIBSP)
 - Chinese Academy of Medical Sciences
 - Clover Biopharmaceuticals AUS Pty Ltd
 - COVAXX / United Biomedical Inc., Asia
 - Zydus Cadila | Cadila Healthcare Ltd.
 - Reithera Srl.
 - ShifaPharmed Industrial Co.
 - Federal Budgetary Research Institution State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector" (FBRI SRC VB VECTOR)
 - Instituto Finlay de Vacunas
 - Center for Genetic Engineering and Biotechnology (CIGB)
- 33 vacinas estão na fase I/II e fase II;
- 28 vacinas estão na fase I.

INTRODUÇÃO

Para o enfrentamento à pandemia por SARS-CoV-2, fez-se necessário o desenvolvimento acelerado de vacinas com potencial de prevenir e conter a transmissão da Covid-19, com vistas a reduzir a morbimortalidade associada à doença e os impactos sociais e econômicos.

O desenvolvimento completo de uma vacina pode levar, em média, de 15 a 20 anos e envolve diversas etapas¹. Entretanto, a partir do conhecimento acumulado com os coronavírus SARS-CoV (causador da síndrome respiratória aguda grave) e MERS-CoV (causador da síndrome respiratória do Oriente Médio), responsáveis por epidemias anteriores, foi possível acelerar o desenvolvimento de uma vacina contra SARS-CoV-2, tendo em vista que são vírus pertencentes à mesma família². O desenvolvimento e o monitoramento de vacinas contra Covid-19 devem acontecer em observância às etapas de desenvolvimento de pesquisa estabelecidas em regulamentações nacionais e internacionais³.

Como resultado dos esforços globais sem precedentes no âmbito de pesquisa e desenvolvimento de vacinas contra Covid-19, diversos países presenciam a celeridade de autorizações para uso emergencial e registro sanitário.

Pesquisa Clínica

O processo de desenvolvimento de vacinas envolve desde a concepção ou descoberta (identificação do antígeno) e sua fase inicial da pesquisa científica não clínica ou pré-clínica em laboratórios com estudos experimentais em células (*in vitro*) e em modelos animais (*in vivo*), até se chegar na etapa de realização da pesquisa clínica, aquela realizada em seres humanos.

A pesquisa clínica tem o objetivo de avaliar a segurança e eficácia de um procedimento ou tecnologia investigacional, na qual o pesquisador interage direta ou indiretamente com os participantes, o que inclui o manejo de dados e/ou material biológico⁴.

O ato normativo sanitário que regulamenta a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil é a Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa - RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015⁵. Cabe à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) autorizar a realização dos ensaios clínicos, a partir da avaliação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM)².

Além da aprovação da Anvisa, o protocolo de desenvolvimento clínico deve também obter a aprovação pelo Sistema CEP/Conep (Comitê de Ética em Pesquisa/Comissão Nacional de Ética em Pesquisa) e atender aos demais procedimentos regulatórios para a realização de pesquisa com seres humanos no Brasil, conforme a Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466, 12 de dezembro de 2012, e atos normativos correlatos que resguardam os direitos e deveres dos participantes de pesquisa, pesquisadores e patrocinadores em estudos clínicos no Brasil⁵.

É importante destacar que, neste momento de pandemia, sem comprometer a qualidade da avaliação, houve empenho por parte das autoridades regulatórias no país, a fim de tornar célere as análises ética e sanitária. A Conep publicou orientações para a condução das pesquisas e atividades

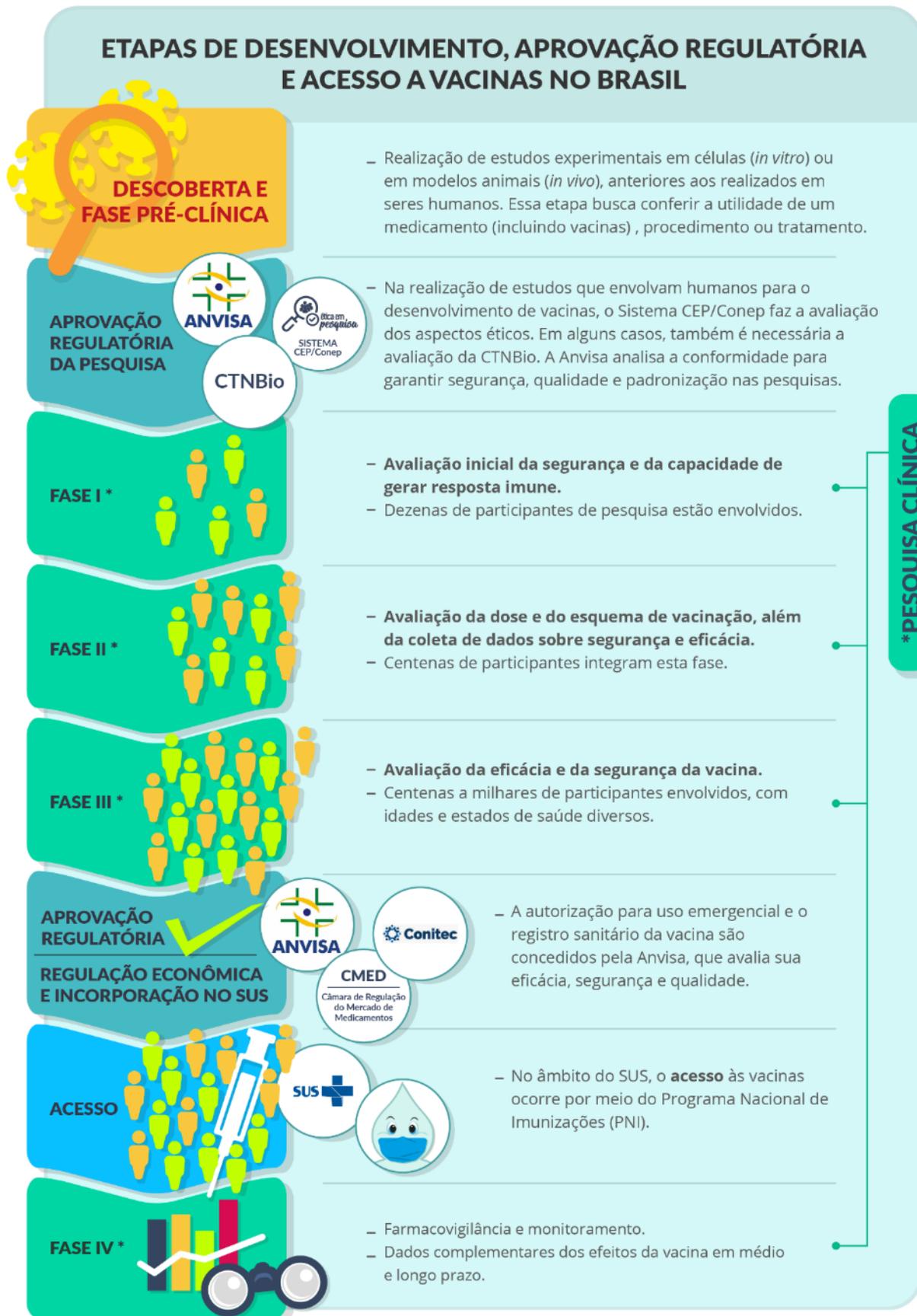
dos CEP durante a pandemia⁷, bem como instituiu um regime de atividade em caráter de urgência, com tramitação especial dos projetos sobre Covid-19 avaliados pelo Sistema CEP/Conep⁶.

De forma resumida, os ensaios clínicos de vacinas ocorrem em diferentes fases com características específicas:

- Fase I: etapa dedicada à avaliação da segurança (efeitos adversos) e imunogenicidade (capacidade da vacina estimular o sistema imunológico);
- Fase II: nesta fase são coletados dados adicionais de segurança (avaliações de diferentes doses em relação aos eventos adversos) e detalhes sobre a imunogenicidade;
- Fase III: estudos em larga escala para confirmação de eficácia e segurança na população para a qual a vacina se destina (crianças, adultos e idosos, por exemplo);
- Fase IV: estudos realizados após aprovação sanitária da vacina. Permitem detectar, avaliar, compreender, prevenir e comunicar efeitos indesejáveis decorrentes da vacinação, além de permitir, a longo prazo, a definição do período de proteção da vacina.

Visando a uma melhor compreensão do processo de desenvolvimento de vacinas, a seguir são apresentadas as principais etapas e atores envolvidos (**Figura 1**).

Figura 1. Representação esquemática resumida das etapas de desenvolvimento, aprovação regulatória e acesso de uma vacina no Brasil.



Fonte: Elaboração própria (Decit/SCTIE/MS, 2021).

Registro sanitário de vacinas

Depois de alcançar bons resultados nas fases da pesquisa clínica, a empresa desenvolvedora pode solicitar o registro definitivo do medicamento/produto biológico junto à Anvisa. A Agência avalia os dados dos estudos não clínicos e clínicos quanto aos critérios de eficácia, segurança e qualidade, bem como do plano de mitigação dos riscos e da adoção das medidas de monitoramento. Havendo conformidade com a [RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010](#)⁹, a Anvisa concede o registro sanitário da vacina para que seja comercializada e disponibilizada no país.

Vale destacar que durante a pandemia houve publicação de normativas que tratam sobre a priorização de análise de pedidos de registro de medicamentos/produtos biológicos, a saber, RDC nº 348, de 17 de março de 2020, posteriormente alterada pela RDC nº 415, de 26 de agosto de 2020^{6,7}.

Submissão contínua

Com o objetivo de agilizar o processo de disponibilização de novas vacinas à população brasileira, a Anvisa aprovou a [Instrução Normativa - IN nº 77, de 17 de novembro de 2020](#)⁸, que dispõe sobre o procedimento de submissão contínua de dados técnicos para o registro de vacinas contra Covid-19.

O mecanismo de submissão de documentos técnicos que antecede a formalização do pedido de registro de vacinas é chamado de submissão contínua. Nesse procedimento, pacotes de documentos com dados e informações são apresentados pelas empresas desenvolvedoras para a análise da Anvisa em um fluxo contínuo. À medida que esses dados são gerados nas respectivas fases dos estudos, são apresentados à Agência.

Para que a empresa interessada possa usufruir do procedimento de submissão contínua, é necessário que o DDCM, referente à vacina Covid-19 de interesse, seja protocolado na Anvisa e que o estudo clínico esteja na fase III de desenvolvimento clínico.

As empresas que optam pelo procedimento de submissão contínua podem submeter o pedido de registro sanitário após a conclusão da análise do último aditamento protocolado⁹.

Autorização de uso emergencial

A Anvisa estabeleceu a autorização temporária de uso emergencial de vacinas contra a Covid-19 por meio da [RDC nº 444, de 10 de dezembro de 2020](#)¹⁰, e emitiu o [Guia nº 42, de 02 de dezembro de 2020](#), que dispõe sobre os requisitos mínimos para submissão de solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid-19, para fornecer orientações aos solicitantes da autorização¹¹.

O pedido de autorização para uso emergencial é realizado antes do registro final da vacina e deve ser submetido por empresa que possua Autorização de Funcionamento de Empresa (AFE) emitida pela Anvisa, com habilitação para fabricar ou importar medicamento. Preferencialmente, um ensaio clínico de fase III deve estar em andamento e em condução no Brasil, e a empresa solicitante deve possuir um DDCM anuído pela Anvisa¹².

A Autorização de Uso Emergencial é temporária e restrita a um público previamente definido. A análise do pedido considera todos os dados de estudos não clínicos e clínicos disponíveis, incluindo dados de qualidade e de boas práticas de fabricação, além de outras evidências científicas. Após a análise completa dos dados apresentados pela empresa, a decisão sobre a concessão da autorização é proferida pela Diretoria Colegiada da Agência. Essa autorização não substitui o registro sanitário no Brasil. Somente as vacinas com registro sanitário concedido pela Anvisa poderão ser disponibilizadas e comercializadas para toda a população¹¹.

Acesso às vacinas

No contexto do SUS, o acesso às vacinas ocorre por meio do Programa Nacional de Imunizações (PNI). Visando a instrumentalizar as instâncias gestoras, o Ministério da Saúde lançou o Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a Covid-19 (PNO), documento organizado em 11 eixos, a saber: 1) Situação epidemiológica e grupos de risco; 2) Vacinas Covid-19; 3) Objetivos da vacinação e grupos prioritários; 4) Farmacovigilância; 5) Sistemas de Informação; 6) Operacionalização para vacinação; 7) Monitoramento, Supervisão e Avaliação; 8) Orçamento para operacionalização da vacinação; 9) Estudos pós-marketing; 10) Comunicação; 11) Encerramento da campanha¹³.

Cabe ressaltar que as diretrizes constantes no PNO orientam a Campanha Nacional de Vacinação contra a Covid-19, iniciada no dia 18 de janeiro de 2021. As pautas de distribuição de doses de vacinas pelo Ministério da Saúde aos Estados e Distrito Federal seguem critérios técnicos, reavaliados sempre que necessário. Todas as informações, atualizações do plano, informes técnicos e notas informativas emitidas ao longo da campanha encontram-se disponíveis ao público nos sites: <https://www.gov.br/saude/pt-br/Coronavirus/vacinas/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacina-contr-a-covid-19> e <https://localizaus.saude.gov.br/>.

Monitoramento da eficácia e segurança de vacinas

O monitoramento da eficácia e da segurança de medicamentos, incluindo vacinas, é atividade imprescindível no âmbito da vigilância desses produtos, a fim de manter atualizadas as informações sobre a relação risco-benefício ao longo do tempo. Tal monitoramento acontece desde início até a fase IV da pesquisa clínica, quando são conhecidas a duração da imunidade conferida por meio da vacina, bem como a sua eficácia frente às novas variantes do SARS-CoV-2.

Com relação ao monitoramento de eventos/reações adversas, pode ser citada a RDC nº 406, de 22 de julho de 2020, que dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para detentores de registro de medicamento de uso humano. Nela, estão adotados procedimentos e diretrizes que visam a padronizar conceitos e ações decorrentes das atividades de farmacovigilância¹⁴.

No âmbito dos ensaios clínicos autorizados pela Anvisa e Conep, para o desenvolvimento clínico de vacinas contra Covid-19, a [Nota Técnica nº 1/2021/SEI/COPEC/GGMED/DIRE2/ANVISA](#) e a [Carta Circular nº 13/2020-CONEP/SECNS/MS](#), orientam sobre a notificação dos eventos adversos graves e inesperados¹⁵. Por motivo de segurança, como na ocorrência de evento adverso grave (EAG), a Anvisa e/ou a Conep podem suspender o estudo. Trata-se de procedimento previsto nos atos normativos dessas instituições e nas normas de Boas Práticas Clínicas, para que se possa avaliar

os dados da notificação, a causalidade entre o EAG e a intervenção (vacina) e o risco/benefício da continuidade do estudo para os participantes de pesquisa^{16,17}.

Já com relação ao uso das vacinas contra a Covid-19, registradas ou autorizadas para uso emergencial, o Ministério da Saúde e a Anvisa elaboraram o “Protocolo de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação. Estratégia de vacinação contra o vírus SARS-CoV-2”, documento que estabelece estratégias e diretrizes para a atuação dos entes que compõem o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SNVE) e o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) das vacinas¹⁸.

Especificamente quanto às vacinas autorizadas para uso emergencial, a Anvisa publicou o “Plano de Monitoramento de Eventos Adversos de Medicamentos e Vacinas pós-Autorização de Uso Emergencial”, documento que apresenta orientações para a vigilância epidemiológica e sanitária dos eventos adversos pós-vacinação (EAPV).

De acordo com as orientações contidas no Protocolo e no Plano supracitados, o e-SUS Notifica é o sistema eletrônico de notificações de EAPV a ser utilizado pelos notificadores. Na impossibilidade de acessá-lo, os notificadores devem utilizar o sistema VigiMed disponibilizado pela Anvisa¹⁹.

Cabe ressaltar que, ainda que as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis durante os ensaios clínicos, não se descarta a possibilidade de ocorrência de eventos imprevisíveis ou desconhecidos com o uso dos imunizantes contra a Covid-19. As reações mais comuns são de pequena gravidade e as reações mais graves são extremamente raras. Caso seja confirmada uma relação causal da vacina com os eventos adversos observados, tais informações deverão constar na bula das vacinas, disponibilizadas em duas versões (para pacientes e para profissionais de saúde).

A Anvisa e as diferentes instâncias do Programa Nacional de Imunização estão em monitoramento contínuo dos registros de suspeitas de eventos adversos durante a imunização contra a Covid-19 no Brasil. A despeito da gravidade desses eventos, cada caso é investigado para avaliar a existência de causalidade do evento ao uso das vacinas e a manutenção de relação risco/benefício positiva.

Variantes do SARS-CoV-2

Infecções virais são notadamente conhecidas pela alta taxa de mutações, que ocorrem à medida que a replicação viral acontece nas células infectadas. A replicação requer que as informações genéticas do vírus sejam copiadas e quando estas cópias não são precisas dão origem a mutações virais. Uma vez que essas mutações se perpetuam e que uma cepa viral, neste caso, o SARS-CoV-2, compartilham o mesmo conjunto de mutações, são denominadas variantes. Quando as mutações ocasionam alterações relevantes clínico e epidemiológicas, como maior gravidade e maior potencial de infectividade, essa variante é classificada como VOC, em inglês, *variant of concern*, em português traduzido para variante de atenção e/ou preocupação.

No caso do SARS-Cov-2, mutações na proteína spike (S) causam maior atenção e, dentre essas novas variantes, algumas foram classificadas como VOC, a saber: B.1.1.7, identificada originalmente no Reino Unido; B.1.351, identificada na África do Sul; P.1 e P.2, identificadas no Brasil²⁰.

OBJETIVO

Apresentar as informações do monitoramento dos ensaios clínicos, publicações científicas e aprovações sanitárias das vacinas contra Covid-19 em estágio avançado de pesquisa e desenvolvimento (fases II/III, III e IV), no Brasil e no mundo.

MÉTODOS

Diante do cenário global de desenvolvimento das vacinas, buscou-se apresentar neste relatório um conjunto de informações técnicas e científicas a respeito de cada candidata à vacina contra SARS-CoV-2 em fase clínica de desenvolvimento. São elas: nome do desenvolvedor; país; nome da vacina; plataforma tecnológica; fase de desenvolvimento; registros dos ensaios clínicos; detalhes dos ensaios clínicos; publicações e outras informações. No apêndice 1 é possível encontrar mais detalhes sobre os campos utilizados na padronização do conteúdo técnico-científico de cada candidata à vacina.

As informações presentes neste relatório foram extraídas de diversas fontes, conforme percurso metodológico descrito a seguir.

1. Mapeamento de vacinas em fase de desenvolvimento pré-clínico e clínico

Para a composição de informações sobre as fases de desenvolvimento pré-clínica ou clínica que se encontram as candidatas à vacina contra SARS-CoV-2, foram consultados repositórios desenvolvidos por instituições ligadas a universidades, centros de pesquisa, iniciativas ou organizações globais no contexto da Covid-19:

- “*Draft landscape of Covid-19 candidate vaccines*”²¹, disponibilizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em seu sítio eletrônico;
- “*Covid-19 vaccine development pipeline*”, disponibilizado pela *London School of Hygiene & Tropical Medicine*²²;
- “*Covid-19 vaccine Tracker*”, disponibilizado pelo *Milken Institute*²³;

Reitera-se que, para fins deste documento, não foram consideradas vacinas que já foram licenciadas para uso em outras doenças como, por exemplo, vacinas para tuberculose (vacina BCG), meningite (vacina ACWY), sarampo, caxumba e rubéola (vacina MMR) e que tem como objetivo obter dados de eficácia para solicitação de reposicionamento.

2. Descrição das principais informações sobre os registros dos ensaios clínicos com vacinas

Foram consultados os sítios eletrônicos do [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), do [International Clinical Trials Registry Platform \(ICTRP\)](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/registry) e do [Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos \(ReBEC\)](https://registrobrasil.gov.br), a fim de coletar e atualizar as principais informações sobre os ensaios clínicos com vacinas em desenvolvimento contra a Covid-19, realizados no Brasil e no mundo. São elas: fase do ensaio clínico; número do registro na plataforma de registro de ensaio clínico; país (es) onde o estudo será realizado; número de doses utilizado no estudo; intervalo entre as doses, quando aplicável; faixa etária e número total estimado de participantes do estudo.

Disponibilizou-se o *hiperlink* para cada um dos registros dos ensaios clínicos descritos, a fim de possibilitar ao leitor a consulta direta às plataformas de registro.

Também foi consultada a edição atualizada do Boletim de Ética em Pesquisa²⁴, da Conep, a fim de coletar informações sobre os ensaios clínicos com vacinas em seres humanos no Brasil. O sítio eletrônico da Anvisa vem sendo acompanhado, a fim de obter informações sobre os ensaios clínicos aprovados pela Agência²⁵.

3. Busca por manuscritos e artigos científicos das vacinas em fase clínica de desenvolvimento

A comunicação dos dados científicos obtidos a partir de uma pesquisa é feita, principalmente, por meio da publicação desses dados em artigos científicos, que, por sua vez, são submetidos a revistas especializadas²⁶. Para isso, o material submetido passa por um rigoroso processo de revisão editorial, que inclui uma “revisão por pares”, em que o texto e os dados passam por uma avaliação criteriosa para identificar pontos de melhoria. Somente após isso é que o artigo é publicado.

Com a necessidade de obtenção de dados científicos de maneira mais rápida, os pesquisadores têm disponibilizado os manuscritos no formato de “pré-impressão” (denominado de *preprint*), que é versão a ser submetida às revistas, porém, que ainda não passou pela revisão por pares. É digno de nota que esses documentos *preprints* podem relatar informações que ainda não foram endossadas pela comunidade científica²⁷.

Para as vacinas que se encontram na fase clínica de desenvolvimento, foram realizadas buscas de artigos científicos e manuscritos (*preprints*) nas bases de dados [PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/), [medRxiv](https://medrxiv.org/) e [bioRxiv](https://www.biorxiv.org/), utilizando como estratégia de busca os seguintes termos: “Covid AND vaccine”; “SARS-CoV-2 AND vaccine”; “2019-n-Cov AND vaccine”; “Covid AND immunization”; “SARS-CoV-2 AND immunization”; “2019-n-Cov AND immunization” e (“coronavirus” or “Covid-19” or “SARS-cov-2”) AND (“vaccine” OR “vaccination”).

Foram incluídos neste relatório apenas os artigos que reportam resultados de ensaios clínicos registrados nas plataformas [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), [International Clinical Trials Registry Platform \(ICTRP\)](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/registry) e [Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos \(ReBEC\)](https://registrobrasil.gov.br). No caso de ensaios não-clínicos, foram incluídos apenas estudos de iniciativa do próprio desenvolvedor da vacina sobre novas variantes do SARS-CoV-2.

4. Busca de informações sobre vacinas com autorizações de uso emergencial e/ou registro sanitário

Cada vacina para Covid-19 autorizada sob uma Autorização de Uso de Emergência (AUE) e ou/registro sanitário, passa por uma análise criteriosa em diferentes agências regulatórias no mundo. Ao definir os critérios de análise, os reguladores determinam a quantidade e a qualidade de dados que apoiam a aprovação da vacina, com base em uma avaliação de risco-benefício positiva.

Foram consultadas plataformas para coleta de informações sobre a concessão da AUE e do registro sanitário das vacinas descritas nesse relatório. São elas:

- Página eletrônica da [Agência Nacional de Vigilância Sanitária](#);
- [“COVID-19 vaccine tracker”](#), disponibilizada pela *Regulatory Affairs Professionals Society (RAPS)*;
- [Covid-19 Vaccine Tracker](#), disponibilizada pela McGill University.

5. Busca de informações adicionais sobre as vacinas

Como informação complementar, foram consultados os relatórios de consórcios e entidades internacionais sobre o tema de vacinas, notícias veiculadas em sítios da internet nacionais e internacionais, bem como *press releases* (comunicado de imprensa) das indústrias farmacêuticas, universidades e institutos de pesquisa que anunciaram testes com as vacinas.

Outro elemento informado foi a participação na iniciativa global de acesso, *COVAX Facility*, pilar de vacinas do *Access to Covid-19 Tools Accelerator (ACT Accelerator)*, do qual o governo brasileiro atualmente participa. Trata-se de iniciativa conjunta da Organização Mundial de Saúde (OMS), *Gavi The Vaccine Alliance (GAVI)* e da *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI)* e tem como objetivo acelerar o desenvolvimento, fabricação e acesso a vacinas contra Covid-19²⁸.

RESULTADOS

Cenário global das vacinas em desenvolvimento contra Covid-19

O número de vacinas candidatas, com diferentes abordagens tecnológicas e provenientes de diferentes países, ilustra o esforço global na obtenção de uma tecnologia tão importante e necessária.

A partir das buscas realizadas desde 13 de abril de 2020 até 31 de março de 2021, foram identificadas 331 vacinas em desenvolvimento contra SARS-CoV-2, das quais 87 estão na fase clínica. A evolução do *pipeline* global, desde o início do monitoramento realizado pela CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS, pode ser observada na **Tabela 1** a seguir.

Tabela 1. Histórico das buscas realizadas e do quantitativo de vacinas em desenvolvimento identificadas.

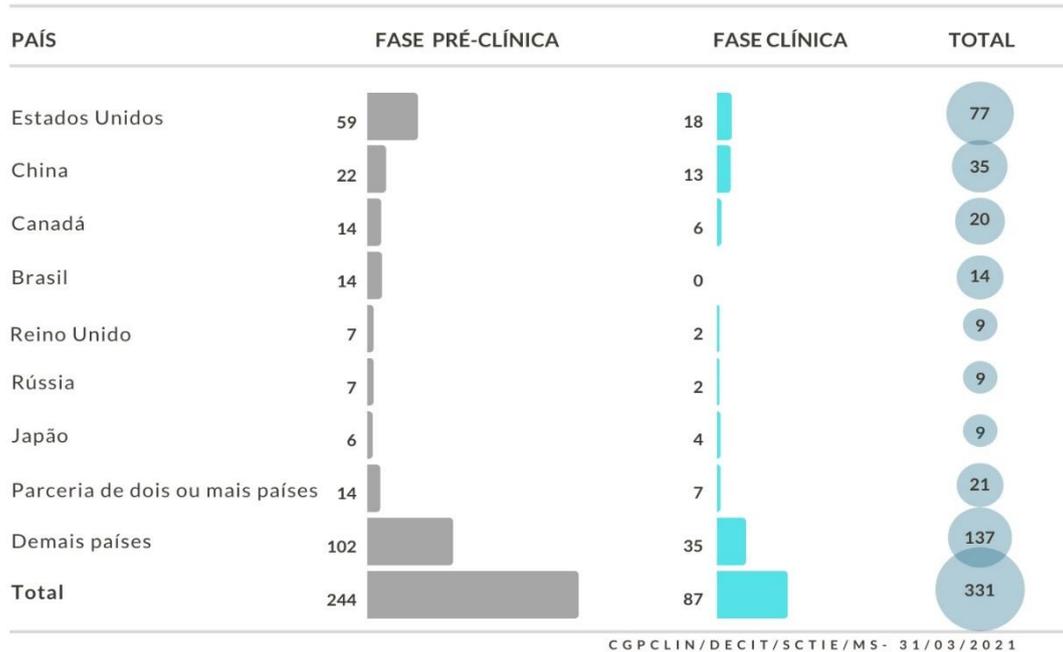
| Período da busca | Vacinas em fase pré-clínica / não-clínica (1) | Vacinas em fase clínica (2) | Total (1 + 2) |
|------------------|---|-----------------------------|---------------|
| 13 e 14/04 | 66 | 12 | 78 |
| 21 a 24/04 | 95 | 13 | 108 |
| 08 a 12/05 | 155 | 14 | 169 |
| 08 a 10/06 | 183 | 16 | 199 |
| 24 a 26/06 | 179 | 27 | 206 |
| 10 a 15/07 | 194 | 31 | 225 |
| 27 a 31/07 | 198 | 33 | 231 |
| 10 a 14/08 | 199 | 35 | 234 |
| 24 a 28/08 | 200 | 43 | 243 |
| 01 a 25/09 | 209 | 45 | 254 |
| 01 a 23/10 | 219 | 51 | 270 |
| 01 a 23/11 | 227 | 58 | 285 |
| 01 a 31/12 | 252 | 65 | 317 |
| 01/01 a 28/02 | 255 | 79 | 334 |
| 01/03 a 31/03 | 244 | 87 | 331 |

Fonte: Monitoramento vacinas contra SARS-CoV-2 (CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS, 2021).

Do total de candidatas identificadas, 244 estão na fase pré-clínica (estudos não-clínicos) e 87 em fase clínica. Quanto aos países responsáveis por vacinas em fase clínica de desenvolvimento, Estados Unidos aparece com 18 vacinas, seguido por China (13), Canadá (6), Japão (4), Reino Unido (2) e Rússia (2). Sete vacinas são desenvolvidas por meio de parcerias de dois ou mais países.

Figura 2. Cenário de desenvolvimento de vacinas por país.

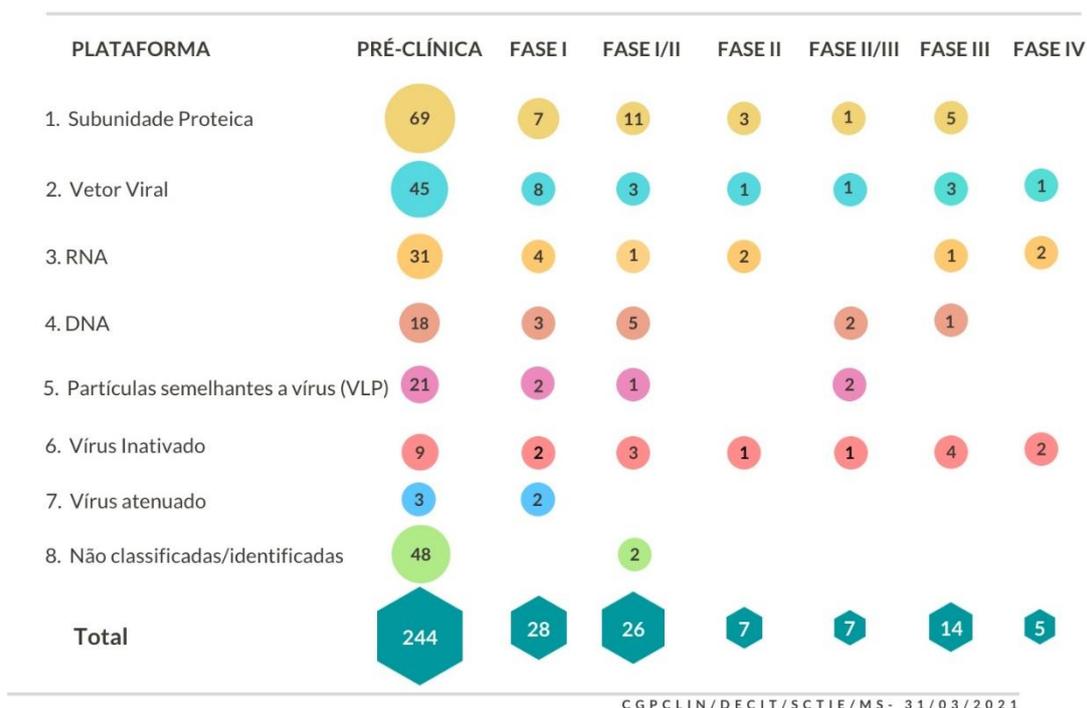
VACINAS CONTRA SARS-COV-2 | NÚMERO DE VACINAS EM DESENVOLVIMENTO POR PAÍS



Conforme ilustrado na **Figura 3**, as plataformas tecnológicas para vacinas contra SARS-CoV-2 em maior número de ocorrências foram as de subunidade proteica e vetor viral (replicante e não replicante).

Figura 3. Plataformas tecnológicas e número de candidatas por fase de desenvolvimento.

VACINAS CONTRA SARS-COV-2 | FASES DE DESENVOLVIMENTO POR PLATAFORMA TECNOLÓGICA



Nesse cenário, foram identificadas as candidatas à vacina contra SARS-Cov-2 em desenvolvimento no Brasil, conforme apresentado no **Quadro 1**.

Quadro 1. Candidatas à vacina contra SARS-CoV-2 em desenvolvimento no Brasil.

| ID | Desenvolvedor | Plataforma tecnológica / Tipo de vacina | Fase de desenvolvimento |
|----|--|---|-------------------------|
| 1 | Bio-Manguinhos/Fiocruz ²⁹ | Vacina sintética | Pré-clínica |
| 2 | Bio-Manguinhos/Fiocruz ²⁹ | Vacina baseada em subunidade proteica | Pré-clínica |
| 3 | Instituto René Rachou (Fiocruz/MG) / Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Vacinas (INCTV) ³⁰ | Vacina baseada em vetores virais | Pré-clínica |
| 4 | Instituto Butantan ^{**21,36,37} | Vacina de Vírus inativado - vírus da Doença de Newcastle (NDV) inativado, que expressa a proteína SARS-CoV-2 | Fase I/II |
| 5 | Instituto Butantan ³¹ | Vesículas de membrana externa (<i>Outer membrane vesicles, OMVs</i>) em plataforma de múltiplos antígenos (<i>Multiple Antigen Presenting System, MAPS</i>) | Pré-clínica |
| 6 | Instituto Butantan* | Vacina baseada em partículas semelhantes a vírus (VLP – <i>Virus-Like Particle</i>) | Pré-clínica |
| 7 | Instituto do Coração (Incor) da Faculdade de Medicina da USP (FMUSP)/ Universidade de São Paulo ^{32,33} | Vacina baseada em partículas semelhantes a vírus (VLP – <i>Virus-Like Particle</i>) | Pré-clínica |
| 8 | Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (USP)* | Ácido Nucleico (DNA) | Pré-clínica |
| 9 | Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (USP)* | Vacina baseada em nanopartículas | Pré-clínica |
| 10 | Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (USP)* | Vacinas baseadas proteína recombinante | Pré-clínica |
| 11 | Universidade Federal de Viçosa* | Vacina baseada em proteína recombinante | Pré-clínica |
| 12 | Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (USP) ³⁴ | Vacina baseada em nanopartículas | Pré-clínica |
| 13 | Universidade Federal do Paraná (UFPR)* | Vacina baseada em nanopartículas | Pré-clínica |
| 14 | Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)* | Ácido Nucleico (DNA) | Pré-clínica |
| 15 | Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo (USP)* | Vacina baseada em vetores virais | Pré-clínica |
| 16 | Farmacore Biotecnologia/ Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP-USP) ^{**35} | Vacina Versamune-CoV-2FC combina uma proteína recombinante com a nanotecnologia da plataforma Versamune | Pré-clínica |
| 17 | Universidade Federal do Rio de Janeiro*** | Ácido Nucleico (RNA) | Pré-clínica |

Fonte: Monitoramento vacinas contra SARS-CoV-2 (CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS, 2021).

*Projetos de pesquisa contemplados com investimentos do Ministério da Saúde e Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação, por meio da Chamada Pública MCTI/CNPq/CTSaúde/MS/SCTIE/Decit nº07/2020 para Contratação de pesquisas sobre Covid-19 e outras Síndromes Respiratórias Agudas Graves³⁸.

**Projeto em parceria com empresas/instituições internacionais.

*** Projeto de pesquisa com financiamento do Ministério da Saúde.

Vacinas em fase clínica de desenvolvimento

Das 87 vacinas que estão em estágio de desenvolvimento clínico, 5 estão na fase IV (**Quadro 2**), 21 estão nas fases II/III e III (**Quadro 3**), 33 nas fases I/II e II (**Quadro 4**) e 28 na fase I (**Quadro 5**).

Quadro 2. Vacinas em fase clínica IV de desenvolvimento.

| ID | Desenvolvedor(es) primário(s) | País | Plataforma | Estágio de desenvolvimento | Publicações de Fase Clínica | COVAX Facility |
|----|------------------------------------|------------------|--|----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 1 | University of Oxford | Reino Unido | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase IV | ✓ | ✓ |
| 2 | Sinovac | China | Vírus inativado | Fase IV | ✓ | |
| 3 | Moderna, Inc. | EUA | Ácido Nucleico (RNA) | Fase IV | ✓ | ✓ |
| 4 | Pfizer Inc. BioNTech SE | EUA/ Alemanha | Ácido Nucleico (RNA) | Fase IV | ✓ | ✓ |
| 5 | Sinopharm Group Co. Ltd. Beijing | China | Vírus inativado | Fase IV | ✓ | |

Quadro 3. Vacinas em fase clínica II/III e III de desenvolvimento.

| ID | Desenvolvedor(es) primário(s) | País | Plataforma | Estágio de desenvolvimento | Publicações de Fase Clínica | COVAX Facility |
|----|---|---------|--|----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 1 | Sinopharm Group Co.Ltd. Wuhan | China | Vírus inativado | Fase III | ✓ | |
| 2 | Janssen Pharmaceutical Companies Johnson & Johnson | Bélgica | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase IV | ✓ | ✓ |
| 3 | The Gamaleya National Center of Epidemiology and Microbiology | Rússia | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase III | ✓ | |
| 4 | Novavax Inc. | EUA | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase III | ✓ | ✓ |
| 5 | Bharat Biotech International Ltd | Índia | Vírus inativado | Fase III | ✓ | |
| 6 | CanSino Biological Inc. | China | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase III | ✓ | |
| 7 | Medicago Inc. | Canadá | Vacina de partículas | Fase II/III | ✓ | |

| ID | Desenvolvedor(es) primário(s) | País | Plataforma | Estágio de desenvolvimento | Publicações de Fase Clínica | COVAX Facility |
|----|--|-------------|--|----------------------------|-----------------------------|----------------|
| | | | semelhantes a vírus (VLP) | | | |
| 8 | AnGes, Inc. (molécula AG0302) | Japão | Ácido Nucleico (DNA) | Fase II/III | | |
| 9 | Inovio Pharmaceuticals | EUA | Ácido Nucleico (DNA) | Fase II/III | ✓ | ✓ |
| 10 | CureVac AG | Alemanha | Ácido Nucleico (RNA) | Fase II/III | ✓ | ✓ |
| 11 | Anhui Chongqing Zhifei Biological E Ltd | China | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase III | ✓ | |
| 12 | Research Institute for Biological Safety Problems (RIBSP) | Cazaquistão | Vírus Inativado | Fase II/III | | |
| 13 | Chinese Academy of Medical Sciences | China | Vírus inativado | Fase III | ✓ | |
| 14 | Clover Biopharmaceuticals AUS Pty Ltd | China | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase II/III | ✓ | ✓ |
| 15 | COVAXX / United Biomedical Inc., Asia | Taiwan | Vacina de partículas semelhantes a vírus (VLP) | Fase II/III | | |
| 16 | Zydus Cadila Cadila Healthcare Ltd. | Índia | Ácido Nucleico (DNA) | Fase III | | |
| 17 | Center for Genetic Engineering and Biotechnology (CIGB) (molécula CIGB-66) | Cuba | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase III | | |
| 18 | ShifaPharmed Industrial Group Co. | Irã | Vírus Inativado | Fase III | | |
| 19 | Instituto Finlay de Vacunas (molécula FINLAY-FR-2) | Cuba | Vacina baseada em subunidade Proteica | Fase III | | |
| 20 | Reithera Srl. | Itália | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase II/III | | |
| 21 | Federal Budgetary Research Institution State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector" (FBRI SRC VB VECTOR) | Rússia | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase II/III | | |

Fonte: Monitoramento vacinas contra SARS-CoV-2 (CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS, 2021).

Quadro 4. Vacinas em fase clínica I/II e II de desenvolvimento.

| ID | Desenvolvedor(es) primário(s) | País | Plataforma | Estágio de desenvolvimento | COVAX Facility |
|----|--|---------------|--|----------------------------|----------------|
| 1 | Arcturus Therapeutics | EUA | Ácido Nucleico (RNA) | Fase II | |
| 2 | Beijing Wantai Biological Pharmacy | China | Vacina baseada em vetor viral replicante | Fase II | |
| 3 | Beijing Minhai Biotechnology Co. | China | Vírus Inativado | Fase II | |
| 4 | Aivita Biomedical, Inc. | EUA | Outra | Fase I/II | |
| 5 | Immunovative Therapies, Ltd. | EUA | Outra | Fase I/II | |
| 6 | Genexine, Inc. | Coreia do Sul | Ácido Nucleico (DNA) | Fase I/II | |
| 7 | AnGes, Inc. (molécula AG0301) | Japão | Ácido Nucleico (DNA) | Fase I/II | |
| 8 | Kentucky BioProcessing, Inc. | EUA | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I/II | |
| 9 | Instituto Finlay de Vacunas (moléculas Soberana 1A e 1B) | Cuba | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I/II | |
| 10 | Serum Institute of India Pvt Ltd | Índia | Vacina de partículas semelhantes a vírus (VLP) | Fase I/II | |
| 11 | Sanofi Pasteur | França | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase II | ✓ |
| 12 | Merck Sharp & Dohme Corp | EUA | Vacina baseada em vetor viral replicante | Fase I/II | |
| 13 | Israel Institute for Biological Research (IIBR) | Israel | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase I/II | |
| 14 | Biological E. Ltd. | Índia | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I/II | |
| 15 | West China Hospital of Sichuan University | China | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase II | |
| 16 | Valneva / Dynavax Technologies | Reino Unido | Vírus Inativado | Fase I/IIa | |
| 17 | GeneOne Life Science, Inc. | Coreia do Sul | Ácido Nucleico (DNA) | Fase I/IIa | |
| 18 | Cellid Co., Ltd. | Coreia do Sul | Vacina baseada em vetor viral replicante | Fase I/IIa | |
| 19 | Akston Biosciences Corporation; University Medical Center Groningen | EUA e Holanda | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I/II | |
| 20 | Center for Genetic Engineering and Biotechnology (CIGB) (molécula CIGB-669) | Cuba | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I/II | |
| 21 | Academy of Military Medicine Academy of Military Science of the Chinese People's Liberation Army (PLA) | China | Ácido Nucleico (RNA) | Fase II | |
| 22 | Entos Pharmaceuticals | Canadá | Ácido Nucleico (DNA) | Fase I/II | |

| ID | Desenvolvedor(es) primário(s) | País | Plataforma | Estágio de desenvolvimento | COVAX Facility |
|----|---|---------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|----------------|
| 23 | Shanxi Medical University | China | Vírus Inativado | Fase I/II | |
| 24 | Medigen Vaccine Biologics Corp. | Taiwan | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase II | |
| 25 | Chulalongkorn University | Tailândia | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I/II | |
| 26 | Nanogen Pharmaceutical Biotechnology Joint Stock Company | Vietnã | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I/II | |
| 27 | Shionogi & Co./ UMN Pharma Inc. | Japão | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I/II | |
| 28 | VIDO-InterVac, University of Saskatchewan | Canadá | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I/II | |
| 29 | SK Bioscience | Coreia do Sul | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I/II | ✓ |
| 30 | Takis | Itália e EUA | Ácido Nucleico (DNA) | Fase I/II | |
| 31 | Government Pharmaceutical Organization / Programme for Appropriate Technology in Health (PATH)/ Icahn School of Medicine / Dynavax / Institute of Vaccines and Medical Biologicals (IVAC)/ Instituto Butantan | Brasil, EUA, Tailândia e Vietnã | Vírus Inativado | Fase I/II | |
| 32 | EuBiologics Co. Ltd; POP Biotechnologies | Coreia do Sul | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I/II | |
| 33 | Sanofi Pasteur | França | Ácido Nucleico (RNA) | Fase I/II | |

Fonte: Monitoramento vacinas contra SARS-CoV-2 (CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS, 2021).

Quadro 5. Vacinas em fase clínica I de desenvolvimento.

| ID | Desenvolvedor(es) primário(s) | País | Plataforma | Estágio de desenvolvimento | COVAX Facility |
|----|-------------------------------|-------------|--|----------------------------|----------------|
| 1 | Imperial College London | Reino Unido | Ácido Nucleico (RNA) | Fase I | |
| 2 | Symvivo Corporation | Canadá | Ácido Nucleico (DNA) | Fase I | |
| 3 | Vaxine Pty Ltd | Austrália | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I | |
| 4 | Adimmune Corporation | Taiwan | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I | |
| 5 | Vaxart, Inc. | EUA | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase I | |
| 6 | University Hospital Tuebingen | Alemanha | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I | |

| ID | Desenvolvedor(es) primário(s) | País | Plataforma | Estágio de desenvolvimento | COVAX Facility |
|----|---|-----------------------|--|----------------------------|----------------|
| 7 | Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf | Alemanha | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase I | |
| 8 | ImmunityBio, Inc. | EUA | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase I | |
| 9 | Merck Sharp & Dohme Corp | EUA | Vacina baseada em vetor viral replicante | Fase I | |
| 10 | Codagenix, Inc | EUA | Vírus vivo atenuado | Fase I | |
| 11 | Providence Health & Services | EUA | Ácido Nucleico (DNA) | Fase I | |
| 12 | City of Hope National Medical Center | EUA | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase I | |
| 13 | Zhong Yi Anke Biotechnology Co. Ltd | China | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I | |
| 14 | Altimune, Inc. | Estados Unidos | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase I | |
| 15 | Erciyes University | Turquia | Vírus Inativado | Fase I | |
| 16 | Bharat Biotech International Ltd (molécula BBV154) | Índia | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase I | |
| 17 | SK Bioscience (molécula NBP2001) | Coreia do Sul | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I | |
| 18 | Razi Vaccine and Serum Research Institute | Irã | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I | |
| 19 | BioNet Asia | Tailândia e Austrália | Ácido Nucleico (DNA) | Fase I | |
| 20 | VBI Vaccines Inc. | Canadá | Vacina de partículas semelhantes a vírus (VLP) | Fase I | ✓ |
| 21 | GlaxoSmithKline (GSK) | EUA | Ácido Nucleico (RNA) | Fase I | |
| 22 | Providence Therapeutics | Canadá | Ácido Nucleico (RNA) | Fase I | |
| 23 | Gristone Oncology | Estados Unidos | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase I | |
| 24 | Walter Reed Army Medical Research and Development Command | Estados Unidos | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I | |
| 25 | Meissa Vaccines, Inc. | Estados Unidos | Vírus vivo atenuado | Fase I | |
| 26 | Scientific and Technological Research Council of Turkey | Turquia | Vacina de partículas semelhantes a vírus (VLP) | Fase I | |
| 27 | Daiichi Sankyo Co., Ltd. | Japão | Ácido Nucleico (RNA) | Fase I | |

| ID | Desenvolvedor(es) primário(s) | País | Plataforma | Estágio de desenvolvimento | COVAX Facility |
|----|---|------|-----------------|----------------------------|----------------|
| 28 | Organization of Defensive Innovation and Research | Irã | Vírus inativado | Fase I | |

Fonte: Monitoramento vacinas contra SARS-CoV-2 (CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS, 2021).

A seguir, é apresentado o conjunto de informações técnicas de cada uma das 26 vacinas que estão nas fases II/III, III e IV. As informações que constam nos campos “detalhes dos ensaios clínicos” e “Publicações”, foram descritas conforme apresentadas pelos desenvolvedores e nos artigos/manuscritos, respectivamente. No apêndice 1, está disponível o quadro com a padronização do conteúdo técnico e científico de cada vacina.

Reitera-se que as informações a respeito de quaisquer vacinas, instituições ou empresas neste documento não constituem juízo de valor pelo Ministério da Saúde.

Vacinas nas fases II/III, III e IV

| | | | | | | |
|--|---|---|------------------------|--|--------------------------------|--------------------------------|
| 1 | University of Oxford/AstraZeneca | Reino Unido  | | | | |
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | | | | | |
| Universidade de Oxford, AstraZeneca, Inclusive Vaccines Alliance, R-Pharm, mAbxience, Liomont, Shenzhen Kangtai Biological Products, CSL, the Serum Institute of India, Gavi, Bill & Melinda Gates Foundation, Vaccines Manufacturing and Innovation Centre, Catalent Biologics, Cobra Biologics, Pall Life Sciences, HalixBV, Advent s.r.l., Merck KGaA, Vaccitech, Oxford Biomedica, Jenner Institute, Wuxi Biologics, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) | | | | | | |
| Nome da vacina | | Plataforma tecnológica | | | Fase de desenvolvimento | |
| AZD 1222/ChAdOx1 n-CoV19/ Covishield/ Vacina COVID-19 recombinante | | Vacina baseada em vetor viral não replicante | | | Fase IV | |
| Ensaio clínico no Brasil | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>Unidades Federativas</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| III | NCT04536051 ISRCTN89951424 | BA, RJ, RN, RS e SP | 1 e 2 | 4 a 12 semanas | > 18 anos | 10.300 |
| Ensaio clínico no mundo | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>País</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| IV | EUCTR2021-001054-57-NL | Holanda | N/I | N/I | > 18 anos | 1.650 |
| IV | NCT04775069 | Hong Kong | 2 | N/I | > 18 anos | 900 |
| IV | NCT04760132 | Dinamarca | 2 | N/I | > 18 anos | 10.000 |
| III | NCT04800133 | China | 2 | 28 dias | > 11 anos | 900 |
| III | NCT04540393 | Rússia | 2 | 28 dias | > 18 anos | 100 |
| II/III | CTRI/2020/08/027170 | Índia | 2 | 28 dias | 18 a 99 anos | 1.600 |
| III | NCT04516746 | Estados Unidos, Argentina, Colômbia, Chile e Peru | 2 | 28 dias | > 18 anos | 30.000 |
| II/III | NCT04400838 EudraCT 2020-001228-32 ISRCTN90906759 | Reino Unido | 1 ou 2 | Variados: 4 a 6 semanas (+ 2 semanas); 4 a 12 semanas (+ 2 semanas); 28 dias | > 18 anos | 12.390 |

| | | | | | | |
|--|---|-----------------------|---|---|---------------|-------|
| II | NCT04794946 | India | 2 | N/I | 18 a 60 anos | 2200 |
| II | ISRCTN15638344 | Reino Unido | 2 | 28 dias | 6 a 17 anos | 300 |
| II | ISRCTN69254139 | Reino Unido | 2 | Variados: 28 dias ou 84 dias | ≥ 50 anos | 820 |
| I/II | NCT04760730 | N/I | 2 | 28 dias | 18 a 100 anos | 100 |
| I/II | NCT04686773 | Azerbaijão | 2 | 28 dias | > 18 anos | 100 |
| I/II | NCT04684446 | Bielorrússia e Rússia | 2 | 28 dias | > 18 anos | 100 |
| Ib/II | PACTR202005681895696 | Quênia | 1 | N/A | 18 a 55 anos | 400 |
| I/II | NCT04568031 | Japão | 1 ou 2 | 28 dias | > 18 anos | 256 |
| I/II | NCT04444674 | África do Sul | 1 ou 2 | 28 dias | 18 a 65 anos | 2.000 |
| I/II | NCT04324606 ISRCTN15281137 EudraCT 2020-001072-15 | Reino Unido | 1 ou 2 | Variados: 4 ou 8 semanas; ou mínimo de 4 ou 8 semanas | 18 a 55 anos | 1.090 |
| Status regulatório no Brasil | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial</u> | | | <u>Registro sanitário</u> | | | |
| Autorizado em 17/01/2021 | | | Registro sanitário aprovado em 12/03/2021 | | | |
| Status regulatório no mundo | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial e/ou registro sanitário</u> | | | | | | |
| <p>África do Sul, Andorra, Arábia Saudita, Argélia, Argentina, Austrália, Bahrein, Bangladesh, Barbados, Botsuana, Butão, Canadá, Chile, Colômbia, Coreia do Sul, Costa do Marfim, Egito, El Salvador, Etiópia, Equador, Filipinas, Gâmbia, Gana, Guiana, Groelândia, Hungria, Ilhas Faroé, Ilhas Maurício, Índia, Indonésia, Irã, Iraque, Irlanda, Islândia, Kuwait, Liechtenstein, Malauí, Malásia, Maldivas, Marrocos, México, Mianmar, Moldávia, Mongólia, Nepal, Nigéria, Noruega, Omã, Papua Nova Guiné, Paquistão, Reino Unido, República da Maurícia, Seicheles, República Dominicana, Ruanda, São Vicente e Granadinas, Serra Leoa, Sérvia, Sri Lanka, Sudão, Suriname, Tailândia, Taiwan, União Europeia, Vietnã + Pré-qualificação pela OMS</p> | | | | | | |
| Publicações científicas | | | | | | |
| Estudos não-clínicos (variantes) | | | | | | |
| Autores | | Revista/Repositório | | | Data | |
| Não encontrado | | | | | | |
| Estudos clínicos | | | | | | |
| Fase | Autores | | Revista/Repositório | | Data | |
| I/II | Folegatti <i>et al.</i> ³⁹ | | The Lancet | | 20/07/2020 | |
| II/III | Ramasamy <i>et al.</i> ⁴⁰ | | The Lancet | | 18/11/2020 | |

| | | | |
|---|---------------------------------------|---------------------------------------|------------|
| I/II, II/III e III | Voysey <i>et al.</i> ⁴¹ | The Lancet | 08/12/2020 |
| I/II | Ewer <i>et al.</i> ⁴² | Nature | 17/12/2020 |
| I/II | Barrett <i>et al.</i> ⁴³ | Nature Medicine | 17/12/2020 |
| I/II, II/III e III | Voysey <i>et al.</i> ⁴⁴ | Preprint (The Lancet) | 01/02/2021 |
| II/III | Emary <i>et al.</i> ⁴⁵ | Preprint (The Lancet) | 04/02/2021 |
| I/II | Madhi <i>et al.</i> ⁴⁶ | medRxiv (preprint) | 12/02/2021 |
| I/II, II/III e III | Voysey <i>et al.</i> ⁴⁷ | The Lancet | 19/02/2021 |
| IV | Vasileiou <i>et al.</i> ⁴⁸ | Preprint (The Lancet) | 19/02/2021 |
| Ib/II | Madhi <i>et al.</i> ⁴⁹ | NEJM | 16/03/2021 |
| II/III | Emary <i>et al.</i> ⁵⁰ | The Lancet | 30/03/2021 |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | |
| Sim, para Fundação Oswaldo Cruz – Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos) | | | |
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa Covax Facility? | | | |
| Sim | | | |

| | | | | | | |
|---|-------------------------------|---|------------------------|------------------------------|---------------------|--------------------------------|
| 2 | Sinovac | China  | | | | |
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | | | | | |
| Sinovac Biotech Ltd., Dynavax Technologies e Instituto Butantan | | | | | | |
| Nome da vacina | Plataforma tecnológica | Fase de desenvolvimento | | | | |
| CoronaVac/PiCoVacc | Vírus inativado | Fase IV | | | | |
| Ensaio clínico no Brasil | | | | | | |
| Fase | Registro | Unidades Federativas | Número de doses | Intervalo entre doses | Faixa etária | Número de participantes |
| III | NCT04456595 | DF, MG, MS, MT, PR, RJ, RS, SP | 2 | 14 dias | > 18 anos | 13.060 |
| IV | NCT04756830 | RJ | 2 | 14 dias | > 18 anos | 1.200 |
| IV | NCT04747821 | SP | 2 | 28 dias | > 18 anos | 30.000 |
| IV | NCT04789356 | AM | 2 | 28 dias | 18 -49 anos | 10.156 |

| Ensaio clínico no mundo | | | | | | |
|--|--|-----------|---|-----------------------|--------------|-------------------------|
| Fase | Registro | País | Número de doses | Intervalo entre doses | Faixa etária | Número de participantes |
| III | NCT04651790 | Chile | 2 | 14 dias | > 18 anos | 2.300 |
| III | NCT04617483 | China | 2 | 14 dias | > 18 anos | 1.040 |
| III | NCT04508075 INA-WXFM0YX | Indonésia | 2 | 14 dias | 18-59 anos | 1.620 |
| III | NCT04582344 | Turquia | 2 | 14 dias | 18-59 anos | 13.000 |
| I/II | NCT04551547 | China | 2 | 28 dias | 3-17 anos | 552 |
| I/II | NCT04352608 | China | 2 | 14 dias 28 dias | 18-59 anos | 744 |
| I/II | NCT04383574 | China | 2 | 28 dias | > 60 anos | 422 |
| Status regulatório no Brasil | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial</u> | | | <u>Registro sanitário</u> | | | |
| Autorizado em 17/01/2021 | | | Processo de submissão contínua em andamento | | | |
| Status regulatório no mundo | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial e/ou registro sanitário</u> | | | | | | |
| Azerbaijão, Bolívia, Camboja, Chile, China, Colômbia, Equador, Filipinas, Hong Kong, Indonésia, Laos, Malásia, México, Paraguai, República Dominicana, Tailândia, Tunísia, Turquia, Ucrânia, Uruguai, Zimbábue | | | | | | |
| Publicações científicas | | | | | | |
| Estudos clínicos | | | | | | |
| Fase | Autores | | Revista/Repositório | Data | | |
| II | Zhang et al. ⁵² | | medRxiv (Preprint) | 10/08/2020 | | |
| I/II | Zhang et al. ⁵³ | | The Lancet | 17/11/2020 | | |
| I/II | Wu et al. ⁵⁴ | | The Lancet | 03/02/2021 | | |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | | | | |
| Sim, para o Instituto Butantan | | | | | | |
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa Covax Facility? | | | | | | |
| Não | | | | | | |

| 3 | Pfizer Inc. BioNTech SE |  |
|--|---------------------------|---|
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | |
| Pfizer Inc., BioNTech SE, Fosun Pharma, Rentschler Biopharma | | |

| Nome da vacina | | Plataforma tecnológica | | | Fase de desenvolvimento | |
|--|--------------------------------------|--|------------------------|------------------------------|-------------------------|--------------------------------|
| BNT162, BNT162b2, COMIRNATY®, Tozinameran® | | Ácido Nucleico (RNA) | | | Fase IV | |
| Ensaio clínico no Brasil | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>Unidades Federativas</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| II/III | NCT04368728 | BA, SP | 2 | 21 dias | > 12 anos | 3.100 |
| Ensaio clínico no mundo | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>País</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| IV | NCT04775069 | Hong Kong | 2 | N/I | >18 dias | 900 |
| IV | NCT04780659 | Suécia | 2 | 21 dias | > 18 anos | 540 |
| IV | NCT04760132 | Dinamarca | 2 | N/I | > 18 anos | 10.000 |
| IV | ISRCTN61884303 | Grécia | 2 | 21 dias | 18 a 69 anos | 450 |
| IV | Eudra 2021-000412-28 | Bélgica | 2 | 28 dias | > 18 anos | 80 |
| III | NCT04816669 | Estados Unidos | 2 | 21 dias | 18 a 55 anos | 1100 |
| III | NCT04800133 | China | 2 | 21 dias | > 11 anos | 900 |
| III | NCT04805125 | Suíça | 2 | 21 dias | > 18 anos | 380 |
| III | NCT04713553 | Estados Unidos | 2 | 21 dias | 18 a 55 anos | 1.280 |
| II/III | NCT04754594 | Estados Unidos | 2 | 21 dias | > 18 anos | 4.000 |
| II/III | NCT04368728 | África do Sul, Alemanha, Argentina, Brasil, Estados Unidos e Turquia | 2 | 21 dias | > 12 anos | 43.998 |
| II | NCT04761822 | Estados Unidos | 2 | 21 dias | 18 a 69 anos | 3.400 |
| II | ISRCTN69254139 | Reino Unido | 2 | Variados: 28 dias ou 84 dias | ≥ 50 anos | 820 |

| | | | | | | |
|---|--|------------------------------------|---------------------------|------------|-------------------|-----------|
| II | NCT04649021 | China | 2 | 21 dias | 18 a 85 anos | 950 |
| I/II | NCT04588480 | Japão | 1 ou 2 | 21 dias | 20 a 85 anos | 160 |
| I/II | NCT04380701 EudraCT 2020-001038-36 NCT04537949 EudraCT 2020-003267-26 | Alemanha | 1 | N/A | 18 a 85 anos | 456 e 120 |
| I | NCT04816643 | Estados Unidos | 2 | 21 dias | 6 meses a 11 anos | 4644 |
| I | NCT04523571 ChiCTR2000034825 | China | 1 ou 2 | 21 dias | 18 e 85 anos | 144 |
| Status regulatório no Brasil | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial</u> | | | <u>Registro sanitário</u> | | | |
| Não solicitado | | | Registrada em 23/02/2021 | | | |
| Status regulatório no mundo | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial e/ou registro sanitário</u> | | | | | | |
| África do Sul, Albânia, Andorra, Arábia Saudita, Argentina, Aruba, Austrália, Bahrein, Botsuana, Canadá, Caribe, Catar, Chile, Colômbia, Coreia do Sul, Costa Rica, Emirados Árabes Unidos, Estados Unidos da América, Equador, Filipinas, Groenlândia, Hong Kong, Ilhas Faroé, Iraque, Irlanda, Islândia, Israel, Japão, Jordânia, Kuwait, Liechtenstein, Líbano, Macedônia, Malásia, Maldivas, Malta, México, Moldávia, Mônaco, Mongólia, Noruega, Nova Zelândia, Omã, Panamá, Paquistão, Peru, Reino Unido, Ruanda, São Vicente e Granadinas, Sérvia, Singapura, Suíça, Suriname, Tunísia, União Europeia, Vaticano, além de pré-qualificação da OMS | | | | | | |
| Publicações científicas | | | | | | |
| Estudos não-clínicos (variantes) | | | | | | |
| Autores | | Revista / Repositório | | Data | | |
| Weissman et al. | | medRxiv | | 12/09/2020 | | |
| Xie et al. ⁵⁵ | | BioRxiv (preprint) | | 07/01/2021 | | |
| Muik et al. ⁵⁶ | | bioRxiv (preprint) | | 19/01/2021 | | |
| Xie et al. ⁵⁷ | | bioRxiv (preprint) | | 27/01/2021 | | |
| Xie et al. ⁵⁸ | | Nature | | 08/02/2021 | | |
| Liu et al. ⁵⁹ | | NEJM | | 17/02/2021 | | |
| Liu et al. ⁵⁹ | | NEJM | | 08/03/2021 | | |
| Estudos clínicos | | | | | | |

| Fase | Autores | Revista / Repositório | Data |
|--|--------------------------------------|---|------------|
| I/II | Mulligan <i>et al.</i> ⁶⁰ | medRxiv (preprint) | 01/07/2020 |
| I/II | Sahin <i>et al.</i> ⁶¹ | medRxiv (preprint) | 20/07/2020 |
| I/II | Mulligan <i>et al.</i> ⁶² | Nature | 12/08/2020 |
| I | Walsh <i>et al.</i> ⁶³ | medRxiv (preprint) | 28/08/2020 |
| I/II | Sahin <i>et al.</i> ⁶⁴ | Nature | 30/09/2020 |
| I | Walsh <i>et al.</i> ⁶⁵ | The New England Journal of Medicine | 14/10/2020 |
| II/III | Polack <i>et al.</i> ⁶⁶ | The New England Journal of Medicine | 10/12/2020 |
| I/II | Sahin <i>et al.</i> ⁶⁷ | medRxiv (preprint) | 11/12/2020 |
| I/II | Mulligan <i>et al.</i> ⁶⁸ | Nature | 19/01/2021 |
| III | Muik <i>et al.</i> ⁶⁹ | Science | 29/01/2021 |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | |
| Não | | | |
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa Covax Facility? | | | |
| Sim | | | |

| | | | | | | |
|---|---|---|------------------------|--------------------------------|---------------------|--------------------------------|
| 4 | Janssen Pharmaceutical Companies | Bélgica  | | | | |
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | | | | | |
| Janssen Pharmaceutical Companies Johnson & Johnson, Beth Israel Deaconess Medical Center, Emergent BioSolutions, Catalent, Biological E, Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA) | | | | | | |
| Nome da vacina | | Plataforma tecnológica | | Fase de desenvolvimento | | |
| Ad26.COV2.S / JNJ-78436735 / Ad26COVS1 / VAC31518 | | Vacina baseada em vetor viral não replicante | | Fase III | | |
| Ensaio(s) clínicos no Brasil | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>Unidades Federativas</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| III | NCT04614948 | RS, RJ e SP | 2 | 57 | > 18 anos | 500 |
| III | NCT04505722 | BA, DF, MG, MT, PA, PR, RJ, RN, RS, SC e SP | 1 | N/A | > 18 anos | 7.560 |
| II | NCT04765384 | MG, SP, RN, RS e RJ | 2 | 57 dias | 18 a 45 anos | 400 |

| Ensaio clínico no mundo | | | | | | |
|--|---|---|--|------------------------------|---------------------|--------------------------------|
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>País</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| III | PACTR202102855526180 | África do Sul | 1 | N/A | 18 a 99 anos | 500.000 |
| III | NCT04614948 ISRCTN14722499 | Estados Unidos, Bélgica, Colômbia, França, Alemanha, África do Sul, Filipinas, Espanha, Reino Unido e Brasil. | 2 | 57 dias | > 18 anos | 30.000 |
| III | NCT04505722 | Estados Unidos, Argentina, Chile, Colômbia, México, Peru e África do Sul | 1 | N/A | > 18 anos | 44.325 |
| II | NCT04765384 | EUA, África do Sul, Espanha, Reino Unido, Finlândia, Canadá, Austrália e Brasil | 2 | 57 dias | 18 a 45 anos | 400 |
| I/IIa | NCT04436276 EudraCT 2020-001483-28 | Estados Unidos, Bélgica | 1 ou 2 | 57 dias | > 18 anos | 1.045 |
| IIa | NCT04535453 EudraCT 2020-002584-63 | Alemanha, Holanda, Espanha | 1 ou 2 | 57 dias | > 12 anos | 1.210 |
| I | NCT04509947 | Japão | 2 | 57 dias | > 20 anos | 250 |
| Status regulatório no Brasil | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial</u> | | | <u>Registro sanitário</u> | | | |
| Autorizado em 31/03/2021. | | | Processo de submissão contínua em andamento. | | | |
| Status regulatório no mundo | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial e/ou registro sanitário</u> | | | | | | |
| África do Sul, Austrália, Andorra, Bahrein, Canadá, Coreia do Sul, Estados Unidos da América, Groenlândia, Ilhas Faroé, Islândia, Liechtenstein, União Europeia, São Vicente e Granadinas, Suíça, Tailândia e Pré-qualificação pela OMS. | | | | | | |
| Publicações científicas | | | | | | |
| Estudos não-clínicos (variantes) | | | | | | |
| Autores | | Revista / Repositório | | Data | | |

| | | | |
|--|--|---|------------|
| Não encontrado | | | |
| Estudos clínicos | | | |
| Fase | Autores | Revista / Repositório | Data |
| I/II | Sadoff <i>et al.</i> ⁸⁰ | medRxiv (Preprint) | 25/09/2020 |
| I/IIa | Sadoff <i>et al.</i> ⁸¹ | The New England Journal of Medicine | 13/01/2021 |
| I/II | Stephenson <i>et al.</i> ⁸² | JAMA | 11/03/2021 |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | |
| Não | | | |
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa Covax Facility? | | | |
| Sim | | | |

| | | | | | | |
|--|--|---------------------------------|---|----------------------------------|-------------------------|------------------------------------|
| 5 | Moderna | | Estados Unidos  | | | |
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | | | | | |
| Moderna, Inc., National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), Lonza Group, Catalent Inc., <i>Biomedical Advanced Research and Development Authority</i> (BARDA), Medidata Solutions, Takeda Pharmaceutical Co. | | | | | | |
| Nome da vacina | | Plataforma tecnológica | | Fase de desenvolvimento | | |
| mRNA-1273 | | Ácido Nucleico (RNA) | | Fase IV | | |
| Ensaio clínico no Brasil | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>Unidades Federativas</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| Não há | | | | | | |
| Ensaio clínico no mundo | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>País</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| IV | NCT04818736 | Canadá | 2 | 28 dias | >18 anos | 4000 |
| IV | EUCTR2021- 001054-57- NL | Holanda | N/I | N/I | >18 anos | 1.650 |

| | | | | | | |
|---|-----------------------------|------------------------------------|---------------------------|---------|-------------|--------|
| IV | NCT04760132 | Dinamarca | 2 | N/I | > 18 anos | 10.000 |
| III | NCT04811664 | Estados Unidos | 2 | 28 dias | 18-26 anos | 37.500 |
| III | NCT04806113 | Canadá | 2 | 28 dias | > 18 anos | 220 |
| III | NCT04805125 | Suíça | 2 | 28 dias | > 18 anos | 380 |
| III | NCT04470427 | Estados Unidos | 2 | 28 dias | > 18 anos | 30.000 |
| II/III | NCT04796896 | EUA/ Canadá | 2 | 28 dias | 6m-11 anos | 750 |
| II/III | NCT04649151 | Estados Unidos | 2 | 28 dias | 12 -18 anos | 3.000 |
| II | NCT04761822 | Estados Unidos | 2 | 28 dias | 18-69 anos | 3.400 |
| II | NCT04748471 | França | 2 | 28 dias | > 18 anos | 180 |
| Ila | NCT04405076 | Estados Unidos | 2 | 28 dias | > 18 anos | 600 |
| I/II | NCT04677660 | Japão | 2 | 28 dias | > 20 anos | 200 |
| I | NCT04813796 | Estados Unidos | 2 | 28 dias | 18-55 anos | 125 |
| I | NCT04785144 | Estados Unidos | 1 e 2 | 28 dias | 18-99 anos | 210 |
| I | NCT04283461 | Estados Unidos | 2 | 28 dias | > 18 anos | 120 |
| Status regulatório no Brasil | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial</u> | | | <u>Registro sanitário</u> | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Status regulatório no mundo | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial e/ou registro sanitário</u> | | | | | | |
| Andorra, Arábia Saudita, Bulgária, Canadá, Catar, Estados Unidos da América, Groenlândia, Ilhas Faroé, Islândia, Israel, Liechtenstein, Mongólia, Noruega, Reino Unido, Ruanda, São Vicente e Granadinas, Seicheles, Singapura, Suíça, União Europeia, Vietnã | | | | | | |
| Publicações científicas | | | | | | |
| Estudos não-clínicos (variantes) | | | | | | |
| Autores | | Revista/Repositório | | | Data | |
| Corbett KS <i>et al.</i> ⁷² | | Nature | | | 05/08/2020 | |
| Wu <i>et al.</i> ⁷³ | | BioRxiv (Preprint) | | | 25/01/2021 | |

| Wu et al. ⁷⁴ | | The New England Journal of Medicine | 17/02/2021 |
|---|---|---|------------|
| Estudos clínicos | | | |
| Fase | Autores | Revista/Repositório | Data |
| I | Jackson LA <i>et al.</i> ⁷⁵ | The New England Journal of Medicine | 14/07/2020 |
| I | Anderson EJ <i>et al.</i> ⁷⁶ | The New England Journal of Medicine | 29/09/2020 |
| I | Widge AT <i>et al.</i> ⁷⁷ | The New England Journal of Medicine | 03/12/2020 |
| III | Baden LR <i>et al.</i> ⁷⁸ | The New England Journal of Medicine | 30/12/2020 |
| III | Edara VV <i>et al.</i> ⁷⁹ | medRxiv (Preprint) | 05/02/2021 |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | |
| Não | | | |
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa Covax Facility? | | | |
| Sim | | | |

| 6 | Sinopharm Beijing | | China  | | | |
|--|---|--|---|-------------------------|--------------|-------------------------|
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | | | | | |
| China National Pharmaceutical Group Co., Ltd. (CNPGC) Sinopharm Group Co. Ltd., Beijing Institute of Biological Products, Wuhan Institute of Biological Products co., LTD. | | | | | | |
| Nome da vacina | Plataforma tecnológica | | | Fase de desenvolvimento | | |
| BBIBP-CorV | Vírus inativado | | | Fase IV | | |
| Ensaio clínicos no Brasil | | | | | | |
| Fase | Registro | Unidades Federativas | Número de doses | Intervalo entre doses | Faixa etária | Número de participantes |
| Não há | | | | | | |
| Ensaio clínicos no mundo | | | | | | |
| Fase | Registro | País | Número de doses | Intervalo entre doses | Faixa etária | Número de participantes |
| IV | NCT04790851 | China | 2 | N/I | > 18 anos | 1.152 |
| III | NCT04510207 ChiCTR2000034780 | Emirados Árabes, Egito, Bahrein e Jordânia | 2 | 21 dias | > 18 anos | 45.000 |
| III | NCT04560881 | Argentina | 2 | 21 dias | 18 a 85 anos | 3.000 |

| | | | | | | |
|---|----------------------------------|-------------------------|----------------------------|------------|--------------|-------|
| III | NCT04612972 | Peru | 2 | N/I | 18 a 60 anos | 6.000 |
| I/II | ChiCTR2000032459 | China | 2 | N/I | > 3 anos | 2.104 |
| I/II | ChiCTR2000031809 | China | 2 | N/I | > 6 anos | 1.456 |
| Status regulatório no Brasil | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial</u> | | | <u>Registro sanitário</u> | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Status regulatório no mundo | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial e/ou registro sanitário</u> | | | | | | |
| Argentina, Bahrein, Bielo-Rússia, Bolívia , Camboja, China, Egito, Emirados Árabes Unidos, Guiana, Guiné Equatorial , Hungria, Iraque, Irã , Jordânia, Laos, Macau, Maldivas , Montenegro , Marrocos , Moçambique , Nepal, Paquistão, Peru, República da Sérvia, República das Seicheles, Senegal, Venezuela, Zimbábue. | | | | | | |
| Publicações científicas | | | | | | |
| Estudos não-clínicos (variantes) | | | | | | |
| Autores | | Revista/Repositório | | Data | | |
| Huang <i>et. al.</i> ⁸³ | | bioRxiv | | 02/02/2021 | | |
| Estudos clínicos | | | | | | |
| Fase | Autores | | Revista/Repositório | | Data | |
| I/II | Xia, et al. ⁸⁴ | | The Lancet | | 15/10/2020 | |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | | | | |
| Não. | | | | | | |
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa <i>Covax Facility</i>? | | | | | | |
| Não. | | | | | | |

| | | |
|--|-------------------------------|---|
| 7 | Sinopharm Wuhan | China  |
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | |
| China National Pharmaceutical Group Co., Ltd. (CNPGC) Sinopharm Group Co. Ltd., Wuhan Institute of Biological Products, Beijing Institute of Biological Products Co., Ltd e Ministry of Science and Technology . | | |
| Nome da vacina | Plataforma tecnológica | Fase de desenvolvimento |
| Informação não encontrada | Vírus inativado | Fase III |
| Ensaio clínico no Brasil | | |

| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>Unidades Federativas</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
|--|--|--|---------------------------|------------------------------|---------------------|--------------------------------|
| Não há | | | | | | |
| Ensaio clínico no mundo | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>País</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| III | NCT04510207 ChiCTR2000034780 | Emirados Árabes, Egito, Bahrein e Jordânia | 2 | 21 dias | > 18 anos | 45.000 |
| III | ChiCTR2000039000 | Marrocos | 2 | N/I | > 18 anos | 600 |
| III | NCT04612972 | Peru | 2 | N/I | 18 a 60 anos | 6.000 |
| I/II | ChiCTR2000031809 ChiCTR2000032459 | China | 2 | N/I | > 6 anos | 2104 |
| Status regulatório no Brasil | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial</u> | | | <u>Registro sanitário</u> | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Status regulatório no mundo | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial e/ou registro sanitário</u> | | | | | | |
| China e Emirados Árabes Unidos. | | | | | | |
| Publicações científicas | | | | | | |
| Estudos não-clínicos (variantes) | | | | | | |
| Autores | | Revista / Repositório | | | Data | |
| Não encontrado | | | | | | |
| Estudos clínicos | | | | | | |
| Fase | Autores | | Revista/Repositório | | Data | |
| I/II | Xia <i>et al.</i> ⁸⁵ | | JAMA | | 13/08/2020 | |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | | | | |
| Não | | | | | | |
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa Covax Facility? | | | | | | |
| Não | | | | | | |

| | | |
|---------------------------------------|-------------------------|---|
| 8 | CanSino Biological Inc. | China  |
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | |

| CanSino Biological Inc., Beijim Institute of Biotechnology, Academy of Military Medical Sciences (PLA) | | | | | | |
|--|---|--|---------------------------|-------------------------|--------------|----------------------------|
| Nome da vacina | Plataforma tecnológica | | | Fase de desenvolvimento | | |
| Ad5-nCoV (CTCovid-19/ Convidecia™) | Vacina baseada em vetor viral não replicante | | | Fase III | | |
| Ensaio clínico no Brasil | | | | | | |
| Fase | Registro | Unidades Federativas | Número de doses | Intervalo entre doses | Faixa etária | Número de participantes |
| Não há | | | | | | |
| Ensaio clínico no mundo | | | | | | |
| Fase | Registro | País | Número de doses | Intervalo entre doses | Faixa etária | Número de participantes |
| III | NCT04526990 | Argentina, Chile, México, Paquistão e Rússia | 2 | 28 dias | > 18 anos | 40.000 |
| III | NCT04540419 | Rússia | 1 | N/A | 18 a 85 anos | 500 |
| II | NCT04341389 ChiCTR2000031781 | China | 1 | N/A | 18 a 60 anos | 508 |
| I/II | NCT04398147 | Canadá | 1 a 2 | 28 dias | 18 a 85 anos | Fase I: 96 Fase II: 600 |
| II | NCT04566770 | China | 2 | 28 dias | > 6 anos | 481 |
| I | NCT04313127 ChiCTR2000030906 | China | 1 | N/A | 18 a 60 anos | 108 |
| I | NCT04568811 | China | Dose de reforço | N/A | 18 a 60 anos | 89 |
| I | NCT04552366 | China | 2 | 28 ou 56 dias | > 18 anos | 149 |
| Status regulatório no Brasil | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial</u> | | | <u>Registro sanitário</u> | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Status regulatório no mundo | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial e/ou Registro sanitário</u> | | | | | | |
| China, Hungria, México e Paquistão | | | | | | |
| Publicações científicas | | | | | | |
| Estudos não-clínicos (variantes) | | | | | | |
| Autores | | Revista / Repositório | | Data | | |
| Wu S <i>et al.</i> ⁸⁶ | | Nature Communications | | 13/08/2021 | | |

| Estudos clínicos | | | |
|---|------------------------------------|----------------------------|------------|
| Fase | Autores | Revista / Repositório | Data |
| I | Zhu FC <i>et al.</i> ⁸⁷ | The Lancet | 22/05/2020 |
| II | Zhu FC <i>et al.</i> ⁸⁸ | The Lancet | 20/07/2020 |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | |
| Não | | | |
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa Covax Facility? | | | |
| Não | | | |

| 9 | The Gamaleya National Center of Epidemiology and Microbiology | | Federação Russa | | | |
|--|--|--|-----------------|-------------------------|---------------|-------------------------|
|  | | | | | | |
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | | | | | |
| The Gamaleya National Center of Epidemiology and Microbiology; Health Ministry of the Russian Federation, Landsteiner Scientific, Dr. Reddy's Laboratories, LAXISAM, Trinity Pharmaceuticals, Biogeneric Pharma, União Química | | | | | | |
| Nome da vacina | | Plataforma tecnológica | | Fase de desenvolvimento | | |
| "Sputnik V" / Gam-Covid-Vac / Gam-Covid-Vac-Lyo | | Vacina baseada em vetor viral não replicante | | Fase III | | |
| Ensaio clínico no Brasil | | | | | | |
| Fase | Registro | Unidades Federativas | Número de doses | Intervalo entre doses | Faixa etária | Número de participantes |
| Não há | | | | | | |
| Ensaio clínico no mundo | | | | | | |
| Fase | Registro | País | Número de doses | Intervalo entre doses | Faixa etária | Número de participantes |
| III | NCT04741061 | Rússia | 1 | N/A | 18 a 111 anos | 6.000 |
| III | NCT04642339 | Venezuela | 2 | 21 dias | > 18 anos | 2.000 |
| III | NCT04656613 | Emirados Árabes Unidos | 2 | 21 dias | > 18 anos | 1.000 |
| III | NCT04530396 | Rússia | 2 | 21 dias | > 18 anos | 33.758 |
| III | NCT04564716 | Bielorrússia | 2 | 21 dias | > 18 anos | 100 |
| II/III | NCT04640233 CTRI/2020/11/029234 | Índia | 2 | 21 dias | > 18 anos | 1.600 |
| II | NCT04587219 | Rússia | 2 | 21 dias | > 60 anos | 110 |

| | | | | | | |
|--|--|------------------------------------|----------------------------|---------|---------------|-----|
| II | NCT04686773 | Azerbaijão | 2 | 28 dias | > 18 anos | 100 |
| I/II | NCT04437875 NCT04436471 | Rússia | 1/2 | 21 dias | 18 a 60 anos | 38 |
| I/II | NCT04684446 | N/I | 2 | 28 dias | > 18 anos | 100 |
| I/II | NCT04760730 | N/I | 2 | 28 dias | 18 a 100 anos | 100 |
| I/II | NCT04713488 | Rússia | 1 | N/A | > 18 anos | 110 |
| Status regulatório no Brasil | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial</u> | | | <u>Registro sanitário</u> | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Status regulatório no mundo | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial e/ou registro sanitário</u> | | | | | | |
| Angola, Antígua e Barbuda, Argélia, Argentina, Armênia, Azerbaijão, Bahrein, Bielorrússia, Bolívia, Bósnia e Herzegovina, Camarões, Cazaquistão, Cisjordânia, Congo, Djibouti, Egito, Emirados Árabes, Eslováquia, Filipinas, Gabão, Gana, Guatemala, Guiana, Guiné, Honduras, Hungria, Ilhas Maurício, Irã, Iraque, Jordânia, Laos, Líbano, Macedônia, Marrocos, México, Mianmar, Moldávia, Mongólia, Montenegro, Namíbia, Nicarágua, Paraguai, Palestina, Paquistão, Paraguai, Quênia, Quirguistão, Rússia, San Marino, São Vicente e Granadinas, Sérvia, Seychelles, Síria, Sri Lanka, Tunísia, Turcomenistão, Uzbequistão, Venezuela, Vietnã, Zimbábue | | | | | | |
| Publicações científicas | | | | | | |
| Estudos não-clínicos (variantes) | | | | | | |
| Autores | | Revista / Repositório | | | Data | |
| Ikegame <i>et al.</i> ⁸⁹ | | medRxiv (Preprint) | | | 31/03/2021 | |
| Estudos clínicos | | | | | | |
| Fase | Autores | | Revista / Repositório | | Data | |
| I | Lugonov <i>et al.</i> ⁹⁰ | | The Lancet | | 04/09/2020 | |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | | | | |
| Sim, para a União Química | | | | | | |
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa Covax Facility? | | | | | | |
| Não | | | | | | |

| | | |
|---------------------------------------|----------------|---|
| 10 | Novavax | Estados Unidos da América  |
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | |

| | | | | | | |
|--|---|---------------------------------------|---|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Novavax Inc., Emergent Biosolutions Inc., Takeda Pharmaceutical Company, Coalition of Epidemic Preparedness Innovations (CEPI), FUJIFILM Diosynth Biotechnologies, Serum Institute of India, Gavi, Bill & Melinda Gates Foundation | | | | | | |
| Nome da vacina | | Plataforma tecnológica | | | Fase de desenvolvimento | |
| NVX-CoV2373/ COVOVAX | | Vacina baseada em subunidade proteica | | | Fase III | |
| Ensaio clínico no Brasil | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>Unidades Federativas</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| Não há | | | | | | |
| Ensaio clínico no mundo | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>País</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| III | NCT04583995 EudraCT 2020-004123-16 | Reino Unido | 2 | 21 dias | 18 a 84 anos | 15.000 |
| III | NCT04611802 | Estados Unidos, México e Porto Rico | 2 | 21 dias | ≥ 18 anos | 30.000 |
| II | NCT04533399 | África do Sul | 2 | 21 dias | 18 a 84 anos | 4.400 |
| I/II | NCT04712110 | Japão | 2 | 21 dias | ≥ 20 anos | 200 |
| I/II | NCT04368988 | Estados Unidos e Austrália | 1 ou 2 | 21 dias | 18 a 84 anos | 1.419 |
| Status regulatório no Brasil | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial</u> | | | <u>Registro sanitário</u> | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Status regulatório no mundo | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial e/ou registro sanitário</u> | | | | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Publicações científicas | | | | | | |
| Estudos não-clínicos (variantes) | | | | | | |
| Autores | | Revista / Repositório | | | Data | |
| Não encontrado | | | | | | |
| Estudos clínicos | | | | | | |
| Fase | Autores | | Revista / Repositório | | Data | |
| I/II | Keech et al. ⁹¹ | | medRxiv (Preprint) | | 06/08/2020 | |
| I/II | Keech et al. ⁹² | | New England Journal of Medicine | | 02/09/2020 | |

| | | | |
|--|-------------------------------------|------------------------------------|------------|
| I/II | Formica <i>et al.</i> ⁹³ | medRxiv (preprint) | 01/03/2021 |
| II | Shinde <i>et al.</i> ⁹⁴ | medRxiv (preprint) | 03/03/2021 |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | |
| Não | | | |
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa Covax Facility? | | | |
| Sim | | | |

| | | | | | | |
|---|--|-------------------------------|---|--------------------------------|---------------------|--------------------------------|
| 11 | Bharat Biotech International Ltd | | Índia  | | | |
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | | | | | |
| Bharat Biotech International Ltd, Indian Council of Medical Research (ICMR)/National Institute of Virology (NIV), Virovax LLC | | | | | | |
| Nome da vacina | | Plataforma tecnológica | | Fase de desenvolvimento | | |
| Covaxin/ BBV152 (A, B, C e D) | | Vírus inativado | | III | | |
| Ensaio clínico no Brasil | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>Unidades Federativas</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| Não há | | | | | | |
| Ensaio clínico no mundo | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>País</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| III | NCT04641481 CTRI/2020/11/028976 | Índia | 2 | 28 dias | > 18 anos | 25.800 |
| I/II | CTRI/2020/09/027674 | Índia | 2 | 14 dias | 12 a 65 anos | 124 |
| I/II | NCT04471519 CTRI 2020/07/026300 | Índia | 2 | 14 dias | 18 a 55 anos | 755 |
| Status regulatório no Brasil | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial</u> | | | <u>Registro sanitário</u> | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Status regulatório no mundo | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial e/ou registro sanitário</u> | | | | | | |
| Índia, Irã, Zimbábue, Ilhas Maurício e Nepal . | | | | | | |
| Publicações científicas | | | | | | |
| Estudos não-clínicos (variantes) | | | | | | |

| Autores | | Revista /Repositório | Data |
|---|-----------------------------------|--|------------|
| Sapkal <i>et al.</i> ¹¹⁴ | | bioRxiv (preprint) | 27/01/2021 |
| Sapkal <i>et al.</i> ⁹⁵ | | Journal of Travel Medicine | 27/03/2021 |
| Estudos clínicos | | | |
| Fase | Autores | Revista / Repositório | Data |
| I | Ella <i>et al.</i> ¹¹⁶ | medRxiv (preprint) | 15/12/2020 |
| II | Ella <i>et al.</i> ¹¹⁷ | medRxiv (preprint) | 22/12/2020 |
| I | Ella <i>et al.</i> ¹¹⁸ | The Lancet | 21/01/2021 |
| I | Ella <i>et al.</i> ⁹⁶ | The Lancet | 08/03/2021 |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | |
| Não | | | |
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa Covax Facility? | | | |
| Não | | | |

| 12 | Medicago Inc. | Canadá  | | | | |
|----------------------------------|---|--|--------------------|-------------------------|--------------|-------------------------|
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | | | | | |
| Medicago Inc.; GSK | | | | | | |
| Nome da vacina | Plataforma tecnológica | | | Fase de desenvolvimento | | |
| CoVLP, VIR-7831 | Vacina de partículas semelhantes a vírus (VLP) a partir de planta | | | II/III | | |
| Ensaio clínico no Brasil | | | | | | |
| Fase | Registro | Unidades Federativas | Número de doses | Intervalo entre doses | Faixa etária | Número de participantes |
| Não há | | | | | | |
| Ensaio clínico no mundo | | | | | | |
| Fase | Registro | País | Número de doses | Intervalo entre doses | Faixa etária | Número de participantes |
| II/III | NCT04636697 | Canadá, EUA | 2 | 21 dias | > 18 anos | 30.918 |
| I | NCT04450004 | Canadá | 2 | 21 dias | 18 - 55 anos | 180 |
| Status regulatório no Brasil | | | | | | |
| Autorização para uso emergencial | | | Registro sanitário | | | |
| Não solicitado | | | | | | |

| Status regulatório no mundo | | | |
|---|----------------------------------|------------------------------------|------------|
| <u>Autorização para uso emergencial e/ou registro sanitário</u> | | | |
| Não solicitado | | | |
| Publicações científicas | | | |
| Estudos não-clínicos (variantes) | | | |
| Autores | Revista / Repositório | | Data |
| Não encontrado | | | |
| Estudos clínicos | | | |
| Fase | Autores | Revista / Repositório | Data |
| I | Ward <i>et al.</i> ⁹⁷ | medRxiv (Preprint) | 06/11/2020 |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | |
| Não | | | |
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa Covax Facility? | | | |
| Não | | | |

| 13 | AnGes, Inc. | | Japão  | | | |
|--|--|----------------------|---|-------------------------|--------------|-------------------------|
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | | | | | |
| AnGes, Inc, Osaka University, Takara Bio | | | | | | |
| Nome da vacina | Plataforma tecnológica | | | Fase de desenvolvimento | | |
| AG0302-Covid19 | Ácido Nucleico (DNA) | | | Fase II/III | | |
| Ensaio clínico no Brasil | | | | | | |
| Fase | Registro | Unidades Federativas | Número de doses | Intervalo entre doses | Faixa etária | Número de participantes |
| Não há | | | | | | |
| Ensaio clínico no mundo | | | | | | |
| Fase | Registro | País | Número de doses | Intervalo entre doses | Faixa etária | Número de participantes |
| II/III | NCT04655625 JPRN-IRCT2051200088 | Japão | 2 | 14 ou 28 dias | > 18 anos | 500 |

| | | | | | | |
|--|--------------------------------|-----------------------|---------------------------|---------------|--------------|----|
| I/II | NCT04527081 | Japão | 2 a 3 | 14 ou 28 dias | 20 a 65 anos | 30 |
| I/II | jRCT2051200085 | Japão | N/I | N/I | 20 a 75 anos | 30 |
| Status regulatório no Brasil | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial</u> | | | <u>Registro sanitário</u> | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Status regulatório no mundo | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial e/ou Registro sanitário</u> | | | | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Publicações científicas | | | | | | |
| Estudos não-clínicos (variantes) | | | | | | |
| Autores | | Revista / Repositório | | | Data | |
| Não encontrado | | | | | | |
| Estudos clínicos | | | | | | |
| Fase | Autores | | Revista / Repositório | | Data | |
| Não encontrado | | | | | | |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | | | | |
| Não | | | | | | |
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa Covax Facility? | | | | | | |
| Não | | | | | | |

| | | | | | | |
|--|-------------------------------|-------------------------------|---|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 14 | Inovio Pharmaceuticals | | Estados Unidos da América  | | | |
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | | | | | |
| Inovio Pharmaceutical, Beijing Advaccine Biotechnology, VGXI Inc., Richter-Helm BioLogics, Ology Bioservices | | | | | | |
| Nome da vacina | | Plataforma tecnológica | | | Fase de desenvolvimento | |
| INO-4800 | | Ácido nucleico (DNA) | | | II/III | |
| Ensaio clínico no Brasil | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>Unidades Federativas</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| Não há | | | | | | |

| Ensaio clínico no mundo | | | | | | |
|---|----------------------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------|--------------|-------------------------|
| Fase | Registro | País | Número de doses | Intervalo entre doses | Faixa etária | Número de participantes |
| II/III | NCT04642638 | Estados Unidos | 2 | 28 dias | > 18 anos | 6.578 |
| II | ChiCTR2000040146 | China | 2 | N/I | 18 a 60 anos | 640 |
| I/IIa | NCT04447781 | Coreia do Sul | 2 | 4 semanas | 19 a 64 anos | 160 |
| I | ChiCTR2000038152 | China | 2 | 28 dias | 18 a 59 anos | 45 |
| I | NCT04336410 | Estados Unidos | 2 | 4 semanas | > 18 anos | 120 |
| Status regulatório no Brasil | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial</u> | | | <u>Registro sanitário</u> | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Status regulatório no mundo | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial e/ou registro sanitário</u> | | | | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Publicações científicas | | | | | | |
| Estudos não-clínicos (variantes) | | | | | | |
| Autores | | Revista / Repositório | | | Data | |
| Não encontrado | | | | | | |
| Estudos clínicos | | | | | | |
| Fase | Autores | | Revista / Repositório | | Data | |
| I | Tebas et al. ⁹⁸ | | Nature | | 23/12/2020 | |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | | | | |
| Não | | | | | | |
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa <i>Covax Facility</i> ? | | | | | | |
| Sim | | | | | | |

| 15 | CureVac AG |  |
|--------------------------------------|------------------------|---|
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | |
| CureVac AG; Wacker Chemie AG; Fareva | | |
| Nome da vacina | Plataforma tecnológica | Fase de desenvolvimento |

| CVnCoV | | Ácido Nucleico (RNA) | | | II/III | |
|--|---|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------|---------------------|--------------------------------|
| Ensaio clínico no Brasil | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>Unidades Federativas</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| Não há | | | | | | |
| Ensaio clínico no mundo | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>País</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| III | NCT04674189 EudraCT 2020-004066-19 | Alemanha | 2 | 28 dias | > 18 anos | 2.520 |
| II/III | NCT04652102 | Alemanha | 2 | 28 dias | > 18 anos | 36.500 |
| II | NCT04515147 PER-054-20 | Peru e Panamá | 2 | 28 dias | > 18 anos | 674 |
| I | NCT04449276 | Bélgica e Alemanha | 2 | 28 dias | 18 a 60 anos | 280 |
| Status regulatório no Brasil | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial</u> | | | <u>Registro sanitário</u> | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Status regulatório no mundo | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial e/ou registro sanitário</u> | | | | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Publicações científicas | | | | | | |
| Estudos não-clínicos (variantes) | | | | | | |
| Autores | | Revista / Repositório | | | Data | |
| <i>Rauch, et al.</i> ⁹⁹ | | bioRxiv (Preprint) | | | 23/10/2020 | |
| <i>Rauch, et al.</i> ¹⁰⁰ | | bioRxiv (Preprint) | | | 23/12/2020 | |
| <i>Rauch et al.</i> ⁹⁹ | | bioRxiv (Preprint) | | | 09/02/2021 | |
| <i>Hoffmann et al.</i> ¹⁰¹ | | bioRxiv (Preprint) | | | 22/03/2021 | |
| Estudos clínicos | | | | | | |
| Fase | Autores | | Revista / Repositório | | Data | |
| I | Kremsner, et al. ¹⁰² | | medRxiv (Preprint) | | 09/11/2020 | |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | | | | |
| Não | | | | | | |
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa Covax Facility? | | | | | | |

Sim

| | | | | | | |
|--|---|--|---------------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 16 | Anhui Chongqing Zhifei Biological E Ltd | China  | | | | |
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | | | | | |
| Anhui Chongqing Zhifei Biological E Ltd, Institute of Microbiology Chinese Academy of Sciences | | | | | | |
| Nome da vacina | | Plataforma tecnológica | | | Fase de desenvolvimento | |
| ZF2001 | | Vacina baseada em subunidade proteica | | | III | |
| Ensaio clínico no Brasil | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>Unidades Federativas</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| Não há | | | | | | |
| Ensaio clínico no mundo | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>País</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| III | NCT04646590 ChiCTR2000040153 | China | 3 | 30 e 60 dias após 1ª dose | > 18 anos | 29.000 |
| II | NCT04813562 | China | 2 ou 3 | 28 e 56 dias | 18 a 85 anos | 480 |
| II | NCT04466085 | China | 2 ou 3 | 30 e 60 dias após 1ª dose | 18 a 59 anos | 900 |
| I/II | NCT04550351 | China | 1 | N/A | > 60 dias | 50 |
| I | NCT04445194 | China | 2 | N/I | 18 a 59 anos | 50 |
| Status regulatório no Brasil | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial</u> | | | <u>Registro sanitário</u> | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Status regulatório no mundo | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial e/ou registro sanitário</u> | | | | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Publicações científicas | | | | | | |
| Estudos não clínicos (variantes) | | | | | | |
| Autores | | Revista/Repositório | | | Data | |
| Não encontrado | | | | | | |

| Estudos clínicos | | | |
|---|----------------------------|------------------------------------|------------|
| Fase | Autores | Revista/Repositório | Data |
| I e II | Yang et al. ¹⁰³ | The Lancet | 24/03/2021 |
| I e II | Yang et al. ¹⁰⁴ | medRxiv (Preprint) | 22/12/2020 |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | |
| Não | | | |
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa Covax Facility? | | | |
| Não | | | |

| 17 | Research Institute for Biological Safety Problems (RIBSP) | | Cazaquistão  | | | |
|---|---|-----------------------------|--|------------------------------|---------------------|--------------------------------|
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | | | | | |
| Research Institute for Biological Safety Problems, National Scientific Center for Phthisiopulmonology of the Republic of Kazakhstan | | | | | | |
| Nome da vacina | Plataforma tecnológica | | Fase de desenvolvimento | | | |
| QAZCovid-IN®-Covid-19 | Vírus inativado | | II/III | | | |
| Ensaio clínico no Brasil | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>Unidades Federativas</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| Não há | | | | | | |
| Ensaio clínico no mundo | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>País</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| III | NCT04691908 | Cazaquistão | 2 | 21 dias | > 18 anos | 3.000 |
| I/II | NCT04530357 | Cazaquistão | 1 e 2 | 21 dias | > 18 anos | 244 |
| Status regulatório no Brasil | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial</u> | | | <u>Registro sanitário</u> | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Status regulatório no mundo | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial e/ou registro sanitário</u> | | | | | | |
| Cazaquistão | | | | | | |
| Publicações científicas | | | | | | |

| Estudos não-clínicos (variantes) | | | |
|---|---------|-----------------------|------|
| Autores | | Revista / Repositório | Data |
| Não encontrado | | | |
| Estudos clínicos | | | |
| Fase | Autores | Revista / Repositório | Data |
| Não encontrado | | | |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | |
| Não | | | |
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa Covax Facility? | | | |
| Não | | | |

| 18 | Chinese Academy of Medical Sciences | | China  | | | |
|--|-------------------------------------|------------------------|--|-------------------------|--------------|-------------------------|
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | | | | | |
| Chinese Academy of Medical Sciences, West China Second University Hospital, Yunnan Center for Disease Control and Prevention | | | | | | |
| Nome da vacina | | Plataforma tecnológica | | Fase de desenvolvimento | | |
| Informação não encontrada | | Vírus inativado | | Fase III | | |
| Ensaio clínico no Brasil | | | | | | |
| Fase | Registro | Unidades Federativas | Número de doses | Intervalo entre doses | Faixa etária | Número de participantes |
| III | NCT04659239 | SP | 2 | 14 dias | > 18 anos | 8.000 |
| Ensaio clínico no mundo | | | | | | |
| Fase | Registro | País | Número de doses | Intervalo entre doses | Faixa etária | Número de participantes |
| III | NCT04659239 | Brasil e Malásia | 2 | 14 dias | > 18 anos | 34.020 |
| Ib/IIb | NCT04470609 | China | 2 | 28 dias | > 60 anos | 471 |
| Ia/IIa | NCT04412538 | China | 2 | 14 ou 28 dias | 18 a 59 anos | 942 |
| Status regulatório no Brasil | | | | | | |
| Autorização para uso emergencial | | | Registro sanitário | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Status regulatório no mundo | | | | | | |

| | | | |
|---|-----------------------------------|--|------------|
| <u>Autorização para uso emergencial / Registro sanitário definitivo</u> | | | |
| Não solicitado | | | |
| Publicações científicas | | | |
| Estudos não-clínicos (variantes) | | | |
| Autores | Revista / Repositório | | Data |
| Não encontrado | | | |
| Estudos clínicos | | | |
| Fase | Autores | Revista / Repositório | Data |
| I | Pu J <i>et al</i> ¹⁰⁵ | MedRxiv (Preprint) | 06/10/2020 |
| II | Che Y <i>et al</i> ¹⁰⁶ | Clinical Infectious Diseases | 09/11/2020 |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | |
| Não | | | |
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa Covax Facility? | | | |
| Não | | | |

| | | | | | | |
|--|--|--|---|--------------------------------|---------------------|--------------------------------|
| 19 | Clover Biopharmaceuticals AUS Pty Ltd | | China  | | | |
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | | | | | |
| Clover Biopharmaceuticals AUS Pty Ltd , GlaxoSmithKline (GSK), Dynavax, Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI) | | | | | | |
| Nome da vacina | | Plataforma tecnológica | | Fase de desenvolvimento | | |
| SCB-2019 | | Vacina baseada em subunidade proteica | | II/III | | |
| Ensaio clínico no Brasil | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>Unidades Federativas</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| II/III | NCT04672395 | RJ, RN, RS | 2 | 21 dias | > 18 anos | 7.300 |
| Ensaio clínico no mundo | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>País</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| II/III | NCT04672395 | África do Sul, Alemanha, Bélgica, Brasil, Colômbia, Filipinas, Nepal, Panamá, Polônia, | 2 | 21 dias | > 18 anos | 22.000 |

| | | | | | | |
|--|--------------------------------|-----------------------|----------------------------|---------|--------------|-----|
| | | República Dominicana | | | | |
| I | NCT04405908 | Austrália | 2 | 21 dias | 18 a 75 anos | 150 |
| Status regulatório no Brasil | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial</u> | | | <u>Registro sanitário</u> | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Status regulatório no mundo | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial e/ou registro sanitário</u> | | | | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Publicações científicas | | | | | | |
| Estudos não-clínicos (variantes) | | | | | | |
| Autores | | Revista / Repositório | | | Data | |
| Não encontrado | | | | | | |
| Estudos clínicos | | | | | | |
| Fase | Autores | | Revista / Repositório | | Data | |
| I | Richmond et al. ¹⁰⁷ | | medRxiv | | 04/12/2020 | |
| I | Richmond et al ¹⁰⁸ | | The Lancet | | 29/01/2021 | |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | | | | |
| Não | | | | | | |
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa Covax Facility? | | | | | | |
| Sim | | | | | | |

| | | | | | | |
|--|---------------------------------------|--|--|--------------------------------|---------------------|--------------------------------|
| 20 | COVAXX / United Biomedical Inc., Asia | | Taiwan  | | | |
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | | | | | |
| United Biomedical Inc., Asia, Covaxx COVAXX, Ministry of Health and Welfare Taiwan/University of Nebraska Medical Center (UNMC)/ Diagnósticos da América SA (DASA), Aurobindo Pharma | | | | | | |
| Nome da vacina | | Plataforma tecnológica | | Fase de desenvolvimento | | |
| UB-612 | | Vacina de partículas semelhantes a vírus (VLP) | | II/III | | |
| Ensaio clínico no Brasil | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>Unidades Federativas</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| Não há | | | | | | |

| Ensaio clínico no mundo | | | | | | |
|---|-----------------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------|--------------|-------------------------|
| Fase | Registro | País | Número de doses | Intervalo entre doses | Faixa etária | Número de participantes |
| II/III | NCT04683224 | Não informado | 2 | 28 dias | > 18 anos | 7.320 |
| II | NCT04773067 | Taiwan | 2 | N/A | 12 a 85 anos | 3.850 |
| I | NCT04545749 | Taiwan | 1 | N/A | 20 a 55 anos | 60 |
| Status regulatório no Brasil | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial</u> | | | <u>Registro sanitário</u> | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Status regulatório no mundo | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial e/ou registro sanitário</u> | | | | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Publicações científicas | | | | | | |
| Estudos não-clínicos (variantes) | | | | | | |
| Autores | | Revista / Repositório | | | Data | |
| Não encontrado | | | | | | |
| Estudos clínicos | | | | | | |
| Fase | Autores | | Revista / Repositório | | Data | |
| Não encontrado | | | | | | |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | | | | |
| Não | | | | | | |
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa <i>Covax Facility</i> ? | | | | | | |
| Não | | | | | | |

| 21 | Zydus Cadila Cadila Healthcare Ltd. |  |
|--|---------------------------------------|---|
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | |
| Zydus Cadila Cadila Healthcare Ltd., The Department of Biotechnology Government of India | | |
| Nome da vacina | Plataforma tecnológica | Fase de desenvolvimento |
| Novel Corona Virus-2019-nCov; ZyCov-D | Ácido Nucleico (DNA) | III |
| Ensaio clínico no Brasil | | |

| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>Unidades Federativas</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
|--|-------------------------------------|-----------------------------|---------------------------|------------------------------|---------------------|--------------------------------|
| Não há | | | | | | |
| Ensaio clínico no mundo | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>País</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| III | CTRI 2021/01/030416 | Índia | 3 | 28 dias | ≥ 12 anos | 28.216 |
| I/II | CTRI/2021/03/032051 | Índia | 2 | 28 dias | 18 a 60 anos | 150 |
| I/II | CTRI 2020/07/026352 | Índia | 2 a 3 | 28 dias | 18 a 55 anos | 1.048 |
| Status regulatório no Brasil | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial</u> | | | <u>Registro sanitário</u> | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Status regulatório no mundo | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial e/ou registro sanitário</u> | | | | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Publicações científicas | | | | | | |
| Estudos não-clínicos (variantes) | | | | | | |
| Autores | | Revista / Repositório | | | Data | |
| Não encontrado | | | | | | |
| Estudos clínicos | | | | | | |
| Fase | Autores | | Revista / Repositório | | Data | |
| Não encontrado | | | | | | |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | | | | |
| Não | | | | | | |
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa Covax Facility? | | | | | | |
| Não | | | | | | |

| | | |
|--|---------------|--|
| 22 | ReiThera Srl. | Itália  |
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | |
| LeucoCare AG., Belgian Univercells S.A | | |

| Nome da vacina | | Plataforma tecnológica | | | Fase de desenvolvimento | |
|--|---|--|---------------------------|------------------------------|-------------------------|--------------------------------|
| GRAd-COV2 | | Vetor viral não replicante | | | II/III | |
| Ensaio clínico no Brasil | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>Unidades Federativas</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| Não há | | | | | | |
| Ensaio clínico no mundo | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>País</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| II/III | NCT04791423 EUCTR2020-005915-39-IT | África do Sul, Alemanha, Argentina, Bélgica, Brasil, Chile, França, Indonésia, Itália, Malásia, Polônia e República Tcheca | 1 ou 2 | 21 dias | > 18 anos | 10.300 |
| I | NCT04528641 | Itália | 1 | N/A | 18 a 55 e 65 a 85 anos | 90 |
| Status regulatório no Brasil | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial</u> | | | <u>Registro sanitário</u> | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Status regulatório no mundo | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial e/ou registro sanitário</u> | | | | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Publicações científicas | | | | | | |
| Estudos não-clínicos (variantes) | | | | | | |
| Autores | | Revista / Repositório | | | Data | |
| Não encontrado | | | | | | |
| Estudos clínicos | | | | | | |
| Fase | Autores | | Revista / Repositório | | Data | |
| Não encontrado | | | | | | |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | | | | |
| Não | | | | | | |
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa Covax Facility? | | | | | | |
| Não | | | | | | |

| | | | | | | |
|---|---|---------------------------------|--|--------------------------------------|-------------------------|------------------------------------|
| 23 | Federal Budgetary Research Institution State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector" (FBRI SRC VB VECTOR) | | Federação Russa  | | | |
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | | | | | |
| N/A | | | | | | |
| Nome da vacina | | Plataforma tecnológica | | Fase de desenvolvimento | | |
| EpiVacCorona | | Vetor viral não replicante | | II/III | | |
| Ensaio clínico no Brasil | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>Unidades Federativas</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| Não há | | | | | | |
| Ensaio clínico no mundo | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>País</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| II/III | NCT04780035 | Federação Russa | 2 | 21 a 28 dias | > 18 anos | 3.000 |
| I/II | NCT04527575 | Federação Russa | 2 | 21 dias | 18 a 60 anos | 100 |
| Status regulatório no Brasil | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial</u> | | | <u>Registro sanitário</u> | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Status regulatório no mundo | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial e/ou registro sanitário</u> | | | | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Publicações científicas | | | | | | |
| Estudos não-clínicos (variantes) | | | | | | |
| Autores | | Revista / Repositório | | | Data | |
| Não encontrado | | | | | | |
| Estudos clínicos | | | | | | |
| Fase | Autores | | Revista / Repositório | | Data | |
| Não encontrado | | | | | | |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | | | | |
| Não | | | | | | |
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa <i>Covax Facility</i> ? | | | | | | |
| Não | | | | | | |

| | | | | | | |
|--|--------------------------------------|-------------------------------|---|--------------------------------|---------------------|--------------------------------|
| 24 | Shifa Pharmed Industrial Group Co | | Irã  | | | |
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | | | | | |
| Shifa Pharmed Industrial Group Co | | | | | | |
| Nome da vacina | | Plataforma tecnológica | | Fase de desenvolvimento | | |
| Shifa-Pharmed | | Vacina de vírus inativado | | III | | |
| Ensaio clínico no Brasil | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>Unidades Federativas</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| Não há | | | | | | |
| Ensaio clínico no mundo | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>País</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| II/III | IRCT20201202049567N3 | Irã | 2 | 28 dias | 18 a 75 anos | 20.000 |
| I | IRCT20201202049567N2 | Irã | 2 | 14 dias | 52 a 75 anos | 32 |
| I | IRCT20201202049567N1 | Irã | 2 | 14 dias | 18 a 50 anos | 56 |
| Status regulatório no Brasil | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial</u> | | | <u>Registro sanitário</u> | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Status regulatório no mundo | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial e/ou registro sanitário</u> | | | | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Publicações científicas | | | | | | |
| Estudos não-clínicos (variantes) | | | | | | |
| Autores | | Revista / Repositório | | | Data | |
| Não encontrado | | | | | | |
| Estudos clínicos | | | | | | |
| Fase | Autores | | Revista / Repositório | | Data | |
| Não encontrado | | | | | | |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | | | | |
| Não | | | | | | |
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa Covax Facility? | | | | | | |
| Não | | | | | | |

| | | | | | | |
|--|--|-------------------------------|--|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 25 | Center for Genetic Engineering and Biotechnology | | CUBA  | | | |
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | | | | | |
| Center for Genetic Engineering and Biotechnology (CIGB) | | | | | | |
| Nome da vacina | | Plataforma tecnológica | | | Fase de desenvolvimento | |
| CIGB-66 | | Subunidade proteica | | | III | |
| Ensaio clínico no Brasil | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>Unidades Federativas</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| Não há | | | | | | |
| Ensaio clínico no mundo | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>País</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| III | RPCEC00000359 | Cuba | 3 | 14 dias | 19-80 anos | 48.000 |
| I/II | RPCEC00000346 | Cuba | 3 | 14 dias | 19-80 anos | 132 |
| Status regulatório no Brasil | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial</u> | | | <u>Registro sanitário</u> | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Status regulatório no mundo | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial e/ou registro sanitário</u> | | | | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Publicações científicas | | | | | | |
| Estudos não-clínicos (variantes) | | | | | | |
| Autores | | Revista / Repositório | | | Data | |
| Não encontrado | | | | | | |
| Estudos clínicos | | | | | | |
| Fase | Autores | | Revista / Repositório | | Data | |
| Não encontrado | | | | | | |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | | | | |
| Não | | | | | | |
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa Covax Facility? | | | | | | |
| Não | | | | | | |

| | | | | | | |
|--|-----------------------------------|-------------------------------|--|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 26 | Instituto Finlay de Vacunas (IFV) | | CUBA  | | | |
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | | | | | |
| Instituto Finlay de Vacunas (IFV) | | | | | | |
| Nome da vacina | | Plataforma tecnológica | | | Fase de desenvolvimento | |
| FINLAY-FR-2, Soberana 02, Soberana 02A | | Subunidade proteica | | | III | |
| Ensaio clínico no Brasil | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>Unidades Federativas</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| Não há | | | | | | |
| Ensaio clínico no mundo | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>País</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| III | RPCEC00000354 | Cuba | 2 | 28 dias | 19 a 80 anos | 44.010 |
| II | RPCEC00000347 | Cuba | 2 | 28 dias | 19 a 80 anos | 910 |
| I | RPCEC00000340 | Cuba | 2 | 28 dias | 19 a 59 anos | 40 |
| Status regulatório no Brasil | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial</u> | | | <u>Registro sanitário</u> | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Status regulatório no mundo | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial e/ou registro sanitário</u> | | | | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Publicações científicas | | | | | | |
| Estudos não-clínicos (variantes) | | | | | | |
| Autores | | Revista / Repositório | | | Data | |
| Não encontrado | | | | | | |
| Estudos clínicos | | | | | | |
| Fase | Autores | | Revista / Repositório | | Data | |
| Não encontrado | | | | | | |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | | | | |
| Não | | | | | | |
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa Covax Facility? | | | | | | |
| Não | | | | | | |

REFERÊNCIAS

1. Bregu M, Draper SJ, Hill AVS, Greenwood BM. Accelerating vaccine development and deployment: report of a Royal Society satellite meeting. *Philos Trans R Soc London Ser B, Biol Sci.* 2011 Oct 12;366(1579):2841–9.
2. Deb B, Shah H, Goel S. Current global vaccine and drug efforts against COVID-19: Pros and cons of bypassing animal trials. *J Biosci.* 2020 Dec 1;45(1).
3. Alkandari D, Herbert JA, Alkhalaf MA, Yates C, Panagiotou S. SARS-CoV-2 vaccines: fast track versus efficacy. *The Lancet Microbe.* 2021 Feb;
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. Plano de ação de pesquisa clínica no Brasil [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27]. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_acao_pesquisa_clinica_brasil.pdf
5. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Resolução Nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. 2012.
6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 348, de 17 de março de 2020. Define os critérios e os procedimentos extraordinários e temporários para tratamento de petições de registro de medicamentos, produtos biológicos e. 2020.
7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 415, de 26 de agosto de 2020. Define novos critérios e procedimentos extraordinários para tratamento de petições de registro e mudanças pósregistro de medicamentos e produtos bi. 2020.
8. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 77, de 17 de novembro de 2020. Dispõe sobre o procedimento de submissão contínua de dados técnicos para o registro de vacinas Covid-19. 2020.
9. Agência Nacional De Vigilância Sanitária. INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 77, DE 17 DE NOVEMBRO DE 2020 - INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 77, DE 17 DE NOVEMBRO DE 2020 - DOU - Imprensa Nacional [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 12]. Available from: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/instrucao-normativa-in-n-77-de-17-de-novembro-de-2020-288986932>
10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 444, de 10 de dezembro de 2020. Estabelece a autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid-19 para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente. 2020.
11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia sobre os requisitos mínimos para submissão

de solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid-19 [Internet]. 2020 Feb [cited 2021 Feb 12]. Available from: <http://antigo.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/439530>

12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Andamento da análise das vacinas na Anvisa [Internet]. 12AD [cited 2020 Dec 15]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/andamento-da-analise-das-vacinas-na-anvisa>
13. Ministério da Saúde. Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a Covid-19 [Internet]. [cited 2021 Feb 17]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/Coronavirus/vacinas/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacina-contra-a-covid-19>
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 406, de 22 de julho de 2020. Dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano, e dá outras providências. 2020.
15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota Técnica nº 1/2021/SEI/COPEC/GGMED/DIRE2/ANVISA [Internet]. [cited 2021 Feb 12]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/medicamentos/notas-tecnicas/nota-tecnica-no-01-de-2021-copec.pdf>
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 9, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. 2015.
17. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Norma Operacional nº 001/2013 [Internet]. [cited 2020 Oct 15]. Available from: http://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/documentos/NORMAS-RESOLUCOES/Norma_Operacional_n_001-2013_Procedimento_Submisso_de_Projeto.pdf
18. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Protocolo de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação. Estratégia de vacinação contra o vírus SARS-CoV-2 [Internet]. [cited 2021 Feb 12]. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/dezembro/21/estrategia_vacinacao_covid19.pdf
19. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Plano de Monitoramento de Eventos Adversos de Medicamentos e Vacinas pós-Autorização de Uso Emergencial [Internet]. [cited 2021 Feb 12]. Available from: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/fiscalizacao-e-monitoramento/farmacovigilancia/outras-publicacoes/dire5plano_farmacovigilancia_vacina_covid-19-v7.pdf
20. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 30 March 2021 [Internet]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---31-march-2021>
21. World Health Organization. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines [Internet].

[cited 2020 Oct 23]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

22. London School of Hygiene & Tropical Medicine. COVID-19 vaccine tracker [Internet]. [cited 2020 Jun 29]. Available from: https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/
23. Milken Institute. Covid-19 Tracker [Internet]. [cited 2020 Oct 22]. Available from: <https://airtable.com/shrSAi6t5WFwqo3GM/tblEzPQS5fnc0FHfYR/viweyymxOAtNvo7yH?blocks=bipZFzhJ7wHPv7x9z>
24. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim de Ética em Pesquisa. [Internet]. [cited 2020 Jun 29]. Available from: <http://conselho.saude.gov.br/publicacoes-conep?view=default>
25. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Covid-19: quadro de análises de vacinas pela Anvisa [Internet]. [cited 2021 Feb 17]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/covid-19-quadro-de-analises-de-vacinas-pela-anvisa>
26. World Health Organization. World report on knowledge for better health: strengthening health systems. [Internet]. 2004. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43058>
27. Berg JM, Bhalla N, Bourne PE, Chalfie M, Drubin DG, Fraser JS, et al. Preprints for the life sciences. *Science* (80-). 2016 May 20;352(6288):899 LP – 901.
28. World Health Organization. COVAX: Working for global equitable access to COVID-19 vaccines. 2020.
29. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos. Vacina nacional de Bio-Manguinhos/Fiocruz para novo coronavírus entrará em estudo pré-clínico [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 9]. Available from: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/1829-vacina-nacional-de-bio-manguinhos-fiocruz-para-novo-coronavirus-entrara-em-estudo-pre-clinico>
30. Instituto René Rachou. Pesquisadores da Fiocruz Minas estão envolvidos no desenvolvimento de uma vacina contra o coronavírus – Fiocruz Minas [Internet]. 2020 [cited 2020 May 5]. Available from: <http://www.cpqrr.fiocruz.br/pg/pesquisadores-da-fiocruz-minas-estao-envolvidos-no-desenvolvimento-de-uma-vacina-contr-o-coronavirus/>
31. Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo. Biotecnologia é usada para formular vacina contra COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 17]. Available from: <https://namidia.fapesp.br/biotecnologia-e-usada-para-formular-vacina-contr-a-covid-19/227406>
32. Jornal da USP. Vacina em desenvolvimento na USP usa partícula semelhante ao coronavírus [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 11]. Available from: <https://jornal.usp.br/atualidades/vacina-contr-a-coronavirus-em-desenvolvimento-na-usp-e-diferente-da-americana/>

33. AGÊNCIA FAPESP. Cientistas brasileiros estão desenvolvendo vacina contra novo coronavírus [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 14]. Available from: <https://agencia.fapesp.br/cientistas-brasileiros-estao-desenvolvendo-vacina-contra-novo-coronavirus/32743/>
34. Jornal da USP. Vacina em spray, com aplicação no nariz, será testada contra a covid-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 6]. Available from: <https://jornal.usp.br/ciencias/vacina-em-spray-com-aplicacao-no-nariz-sera-testada-contra-a-covid-19/>
35. Reuters. Vacina para Covid-19 será testada no Brasil com recursos do Ministério da Ciência e Tecnologia [Internet]. [cited 2020 Nov 26]. Available from: <https://fr.reuters.com/article/saude-health-coronavirus-geral-mctic-vac-idBRKBN23O2DU-OBRDN>
36. Butantan desenvolve a primeira vacina 100% nacional contra COVID-19 | Governo do Estado de São Paulo [Internet]. [cited 2021 Apr 9]. Available from: <https://www.saopaulo.sp.gov.br/noticias-coronavirus/butantan-desenvolve-a-primeira-vacina-100-nacional-contra-covid-19/>
37. Assess the Safety and Immunogenicity of NDV-HXP-S Vaccine in Thailand [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04764422>
38. Brasil. Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações. Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. Chamadas Públicas. Chamada MCTIC/CNPq/FNDCT/MS/SCTIE/Decit N° 07/2020 - Pesquisas para enfrentamento da COVID-19, suas cons [Internet]. [cited 2020 Oct 22]. Available from: http://www.cnpq.br/web/guest/chamadas-publicas?p_p_id=resultadosportlet_WAR_resultadoscnpqportlet_INSTANCE_0ZaM&filtro=encerradas&detalha=chamadaDivulgada&idDivulgacao=9382
39. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020 Aug 15;396(10249):467–78.
40. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2020;0(0).
41. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* (London, England). 2020 Dec 8;0(0).
42. Ewer KJ, Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S, Sharpe H, Makinson R, Morter R, et al. T cell and antibody responses induced by a single dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in a

phase 1/2 clinical trial. *Nat Med*. 2020;

43. Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S, Dold C, Ewer KJ, Folegatti PM, Gilbride C, et al. Phase 1/2 trial of SARS-CoV-2 vaccine ChAdOx1 nCoV-19 with a booster dose induces multifunctional antibody responses. *Nat Med*. 2021 Feb 17;27(2).
44. Voysey M, Ann S, Clemens C, Madhi SA, Weckx LY, Pedro M, et al. Single dose administration , and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine. 19:1–37.
45. Emary KRW, Golubchik T, Aley PK, Ariani C V., Angus BJ, Bibi S, et al. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Vaccine Against SARS-CoV-2 VOC 202012/01 (B.1.1.7). *SSRN Electron J*. 2021;
46. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, Koen AL, Fairlie L, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant in South Africa. *MedRxiv*. 2021;2.
47. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet*. 2021 Feb;
48. Vasileiou E, Simpson CR, Robertson C, Shi T, Kerr S, Agrawal U, et al. Effectiveness of First Dose of COVID-19 Vaccines Against Hospital Admissions in Scotland: National Prospective Cohort Study of 5.4 Million People. *SSRN Electron J*. 2021;
49. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, Koen AL, Fairlie L, et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med*. 2021 Mar 16;NEJMoa2102214.
50. Emary KRW, Golubchik T, Aley PK, Ariani C V, Angus B, Bibi S, et al. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B.1.1.7): an exploratory analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2021 Mar;
51. Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science (80-)*. 2020 Jul 3;369(6499):77–81.
52. Zhang Y, Zeng G. Immunogenicity and Safety of a SARS-CoV-2 Inactivated Vaccine in Healthy Adults Aged 18-59 years: Report of the Randomized, Double-blind, and Placebo-controlled Phase 2 Clinical Trial. *medRxiv*. 2020 Aug 10;
53. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 2020 Nov;

54. Wu Z, Hu Y, Xu M, Chen Z, Yang W, Jiang Z, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis.* 2021 Feb;
55. Xie X, Zou J, Fontes-Garfias CR, Xia H, Swanson KA, Cutler M, et al. Neutralization of N501Y mutant SARS-CoV-2 by BNT162b2 vaccine-elicited sera. *bioRxiv Prepr Serv Biol.* 2021 Jan 7;
56. Muik A, Wallisch A-K, Sanger B, Swanson KA, Muhl J, Chen W, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. *bioRxiv.* 2021 Jan 19;2021.01.18.426984.
57. Xie X, Liu Y, Liu J, Zhang X, Zou J, Fontes-Garfias CR, et al. Neutralization of spike 69/70 deletion, E484K, and N501Y SARS-CoV-2 by BNT162b2 vaccine-elicited sera. *bioRxiv.* 2021 Jan 1;2021.01.27.427998.
58. Xie X, Liu Y, Liu J, Zhang X, Zou J, Fontes-Garfias CR, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 spike 69/70 deletion, E484K and N501Y variants by BNT162b2 vaccine-elicited sera. *Nat Med.* 2021 Feb 8;
59. Liu Y, Liu J, Xia H, Zhang X, Fontes-Garfias CR, Swanson KA, et al. Neutralizing Activity of BNT162b2-Elicited Serum — Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2021 Feb 17;NEJMc2102017.
60. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase 1/2 Study to Describe the Safety and Immunogenicity of a COVID-19 RNA Vaccine Candidate (BNT162b1) in Adults 18 to 55 Years of Age: Interim Report. *medRxiv.*
61. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Baum A, et al. Concurrent human antibody and TH1 type T-cell responses elicited by a COVID-19 RNA vaccine. *medRxiv.*
62. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase 1/2 study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature.* 2020 Aug 12;1–5.
63. Walsh EE, Frenck R, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. RNA-Based COVID-19 Vaccine BNT162b2 Selected for a Pivotal Efficacy Study. *medRxiv.*
64. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Vormehr M, et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T-cell responses. *Nature.* 2020 Sep 30;1–6.
65. Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med.* 2020 Oct 14;
66. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020 Dec 10;NEJMoa2034577.

67. Sahin U, Muik A, Vogler I, Derhovanessian E, Kranz LM, Vormehr M, et al. BNT162b2 induces SARS-CoV-2-neutralising antibodies and T cells in humans. medRxiv. 2020 Jan 1;2020.12.09.20245175.
68. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Publisher Correction: Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. Nature. 2021 Feb 4;590(7844):E26–E26.
69. Muik A, Wallisch A-K, Sanger B, Swanson KA, Muhl J, Chen W, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine–elicited human sera. Science (80-). 2021 Jan 29;eabg6105.
70. Corbett KS, Edwards D, Leist SR, Abiona OM, Boyoglu-Barnum S, Gillespie RA, et al. SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Development Enabled by Prototype Pathogen Preparedness. bioRxiv.
71. Corbett KS, Flynn B, Foulds KE, Francica JR, Boyoglu-Barnum S, Werner AP, et al. Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates. N Engl J Med. 2020 Jul 28;
72. Corbett KS, Edwards DK, Leist SR, Abiona OM, Boyoglu-Barnum S, Gillespie RA, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. Nature. 2020 Aug 5;586(7830):567–71.
73. Wu K, Werner AP, Moliva JJ, Koch M, Choi A, Stewart-Jones GBE, et al. mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants. bioRxiv Prepr Serv Biol. 2021 Jan 25;2021.01.25.427948.
74. Wu K, Werner AP, Koch M, Choi A, Narayanan E, Stewart-Jones GBE, et al. Serum Neutralizing Activity Elicited by mRNA-1273 Vaccine — Preliminary Report. N Engl J Med. 2021 Feb 17;NEJMc2102179.
75. Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report. N Engl J Med. 2020 Jul 14;
76. Anderson EJ, Roupheal NG, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, Makhene M, et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. N Engl J Med. 2020 Sep 29;
77. Widge AT, Roupheal NG, Jackson LA, Anderson EJ, Roberts PC, Makhene M, et al. Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination. N Engl J Med. 2020 Dec 3;
78. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. N Engl J Med. 2020 Dec 30;NEJMoa2035389.
79. Edara VV, Floyd K, Lai L, Gardner M, Hudson W, Piantadosi A, et al. Infection and mRNA-1273 vaccine antibodies neutralize SARS-CoV-2 UK variant. medRxiv. 2021 Jan

1;2021.02.02.21250799.

80. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, Marit de Groot A, et al. Safety and immunogenicity of the Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine candidate: interim results of a phase 1/2a, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. medRxiv.
81. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, de Groot AM, et al. Interim Results of a Phase 1–2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021 Jan 13;NEJMoa2034201.
82. Immunogenicity of the Ad26.COV2.S Vaccine for COVID-19. 2021;
83. Huang B, Dai L, Wang H, Hu Z, Yang X, Tan W, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 VOC 501Y.V2 by human antisera elicited by both inactivated BBIBP-CorV and recombinant dimeric RBD ZF2001 vaccines. bioRxiv. 2021 Jan 1;2021.02.01.429069.
84. Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao GF, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2020 Oct 15;0(0).
85. Xia S, Duan K, Zhang Y, Zhao D, Zhang H, Xie Z, et al. Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA*. 2020 Sep 8;324(10):951–60.
86. Wu S, Zhong G, Zhang J, Shuai L, Zhang Z, Wen Z, et al. A single dose of an adenovirus-vectored vaccine provides protection against SARS-CoV-2 challenge. *Nat Commun*. 2020 Dec 1;11(1):1–7.
87. Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet*. 2020 Jun 13;395(10240):1845–54.
88. Zhu FC, Guan XH, Li YH, Huang JY, Jiang T, Hou LH, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2020 Aug 15;396(10249):479–88.
89. Ikegame S, A Siddiquey MN, Hung C-T, Haas G, Brambilla L, Oguntuyo KY, et al. Qualitatively distinct modes of Sputnik V vaccine-neutralization escape by SARS-CoV-2 Spike variants.
90. Logunov DY, Dolzhikova I V., Zubkova O V., Tukhvatullin AI, Shcheblyakov D V., Dzharullaeva AS, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. 2020 Sep 26;396(10255):887–97.

91. Keech C, Glenn GM, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, et al. First-in-Human Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine Authors, highest degree, and affiliation/institution. medRxiv.
92. Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, et al. Phase 1–2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Sep 2;
93. Formica N, Mallory R, Albert G, Robinson M, Plested JS, Cho I, et al. Evaluation of a SARS-CoV-2 Vaccine NVX-CoV2373 in Younger and Older Adults. medRxiv. 2021;
94. Shinde V, Bhikha S, Hossain Z, Archary M, Bhorat Q, Fairlie L, et al. Preliminary Efficacy of the NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine Against the B.1.351 Variant. medRxiv. 2021 Jan 1;2021.02.25.21252477.
95. Inactivated COVID-19 vaccine BBV152/COVAXIN effectively neutralizes recently emerged B 1.1.7 variant of SARS-CoV-2. *J Travel Med*. 2021 Mar 27;
96. Articles Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: interim results from a double-blind, randomised, multicentre, phase 2 trial, and 3-month follow-up of a double-blind, randomised phase 1 trial. 2021;
97. Ward BJ, Gobeil P, Séguin A, Atkins J, Boulay I, Charbonneau P-Y, et al. Phase 1 trial of a Candidate Recombinant Virus-Like Particle Vaccine for Covid-19 1 Disease Produced in Plants 2 3. medRxiv.
98. Tebas P, Yang SP, Boyer JD, Reuschel EL, Patel A, Christensen-Quick A, et al. Safety and immunogenicity of INO-4800 DNA vaccine against SARS-CoV-2: A preliminary report of an open-label, Phase 1 clinical trial. *EClinicalMedicine*. 2020;0(0):100689.
99. Rauch S, Roth N, Schwendt K, Fotin-Mleczek M, Mueller SO, Petsch B. mRNA based SARS-CoV-2 vaccine candidate CVnCoV induces high levels of virus neutralizing antibodies and mediates protection in rodents. bioRxiv. 2020 Oct 23;2020.10.23.351775.
100. Rauch S, Gooch K, Hall Y, Salguero FJ, Dennis MJ, Gleeson F V, et al. mRNA vaccine CVnCoV protects non-human primates from SARS-CoV-2 challenge infection. bioRxiv. 2020 Jan 1;2020.12.23.424138.
101. Hoffmann D, Corleis B, Rauch S, Roth N, Mühe J, Joel N, et al. CVnCoV protects human ACE2 transgenic mice from ancestral B BavPat1 and emerging 1 B.1.351 SARS-CoV-2. bioRxiv [Internet]. 2021 Mar 22 [cited 2021 Mar 26];2021.03.22.435960. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.03.22.435960>
102. Kremsner P, Mann P, Bosch J, Fendel R, Gabor JJ, Kreidenweiss A, et al. Phase 1 Assessment of the Safety and Immunogenicity of an mRNA- Lipid Nanoparticle Vaccine Candidate Against SARS-CoV-2 in Human Volunteers. medRxiv. 2020 Jan 1;2020.11.09.20228551.

103. Yang S, Li Y, Dai L, Wang J, He P, Li C, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant tandem-repeat dimeric RBD-based protein subunit vaccine (ZF2001) against COVID-19 in adults: two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 and 2 trials. *Lancet Infect Dis*. 2021 Mar;
104. Yang S, Li Y, Dai L, Wang J, He P, Li C, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant tandem-repeat dimeric RBD protein vaccine against COVID-19 in adults: pooled analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 1 and 2 trials. *medRxiv*. 2020 Jan 1;2020.12.20.20248602.
105. Pu J, Yu Q, Yin Z, Zhang Y, Li X, Li D, et al. An in-depth investigation of the safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine. *medRxiv*. 2020 Jan 1;2020.09.27.20189548.
106. Che Y, Liu X, Pu Y, Zhou M, Zhao Z, Jiang R, et al. Randomized, double-blinded and placebo-controlled phase II trial of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults. *Clin Infect Dis*. 2020 Nov 9;
107. Richmond P, Hetchual L, Dong M, Ma B, Hu B, Smolenov I, et al. A first-in-human evaluation of the safety and immunogenicity of SCB-2019, an adjuvanted, recombinant SARS-CoV-2 trimeric S-protein subunit vaccine for COVID-19 in healthy adults; a phase 1, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *medRxiv*. 2020 Jan 1;2020.12.03.20243709.
108. Richmond P, Hatchuel L, Dong M, Ma B, Hu B, Smolenov I, et al. Safety and immunogenicity of S-Trimer (SCB-2019), a protein subunit vaccine candidate for COVID-19 in healthy adults: a phase 1, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021 Jan;

APÊNDICE

Apêndice 1 – Quadro com padronização do conteúdo técnico e científico de cada vacina

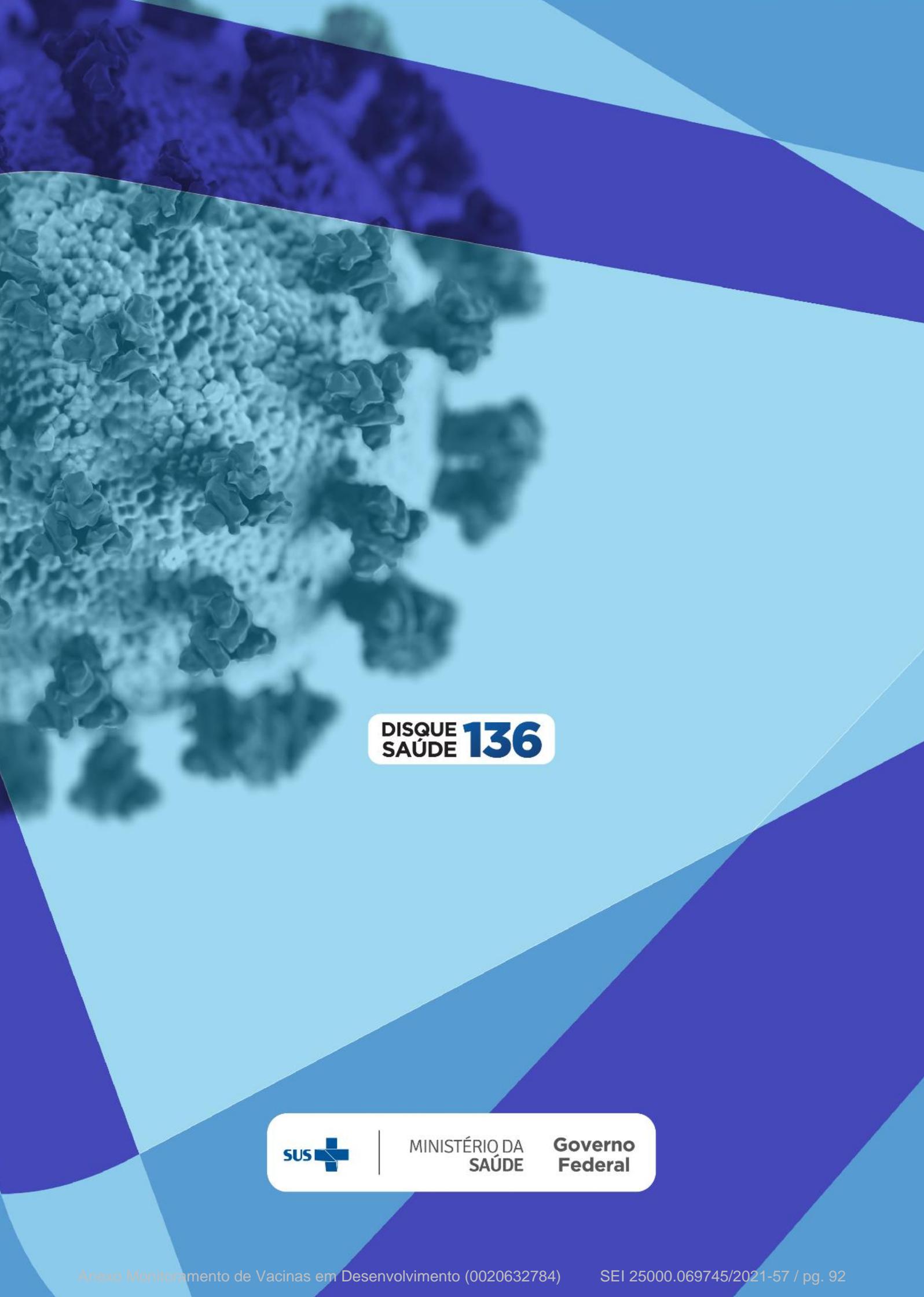
| | | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|--|
| Número identificador do desenvolvedor no presente relatório | Nome do desenvolvedor(es) primário(s) | País Refere qual(is) o (s) país(es) do(s) desenvolvedor(es) primário(s). São considerados apenas os países envolvidos no desenvolvimento da vacina desde o início do projeto. | | | | |
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | | | | | |
| Indica o nome de todos os desenvolvedores, iniciando pelo desenvolvedor primário e, na sequência, os parceiros envolvidos em quaisquer etapas do desenvolvimento, da realização de ensaios clínicos ou da produção industrial. | | | | | | |
| Nome da vacina | Plataforma tecnológica | | | Fase de desenvolvimento | | |
| Descreve o(s) nome(s) pelo(s) qual(is) a vacina é designada pelos desenvolvedores. Para facilitar a identificação da vacina, foram elencados todos os nomes encontrados. | Aponta a plataforma tecnológica utilizada, conforme classificação disposta no Apêndice 2. Obs.: Classificou-se como “outra” os casos nos quais o desenvolvedor não informa o tipo de plataforma. | | | Informa a fase mais avançada do desenvolvimento, conforme indicado nas plataformas de registro de ensaios clínicos. | | |
| Ensaios clínicos no Brasil | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>Unidades Federativas</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| Fase do desenvolvimento do estudo | Número do registro do ensaio clínico, com hiperlink para acesso direto | Unidades Federativas onde estão localizados os centros participantes da pesquisa | Número de doses da vacina utilizada no estudo | Esquema de administração, quando o número de doses for ≥ 2 | Faixa etária elegível para participação no estudo | Número de participantes de pesquisa estimado pelo estudo |
| Ensaios clínicos no mundo | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>País</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| | | País(es) onde o estudo é/será realizado | | | | |
| Status regulatório no Brasil | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial</u> | | | <u>Registro sanitário</u> | | | |
| Indica a data em que a vacina foi autorizada para uso emergencial no Brasil | | | Indica a data em que a vacina obteve o registro sanitário no Brasil | | | |
| Status regulatório no mundo | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial e/ou Registro sanitário</u> | | | | | | |
| Indica os países nos quais a vacina foi autorizada para uso emergencial ou obteve o registro sanitário | | | | | | |
| Publicações científicas | | | | | | |
| Estudos não-clínicos (variantes) | | | | | | |

| Incluídas publicações que relatam resultados dos ensaios não-clínicos sobre novas variantes | | | |
|---|---|-----------------------|--------------------|
| Autores | Revista / Repositório | | Data |
| Sobrenome do primeiro autor | Revista científica ou repositório de <i>preprint</i> na qual o estudo foi publicado, com hiperlink para acesso direto | | Data da publicação |
| Estudos clínicos | | | |
| Incluídas publicações que relatam resultados dos ensaios clínicos | | | |
| Fase | Autores | Revista / Repositório | Data |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | |
| Indica quando há a transferência de tecnologia para algum laboratório farmacêutico brasileiro, público ou privado | | | |
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa <i>Covax Facility</i> ? | | | |
| Indica a participação ou não no portfólio da Iniciativa <i>Covax Facility</i> | | | |

Legendas:

N/A: Não se aplica

N/I: Não informado



DISQUE SAÚDE **136**



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

Governo
Federal

MINISTÉRIO DA SAÚDE

VACINAS EM DESENVOLVIMENTO CONTRA COVID-19

12 | MARÇO | 2021

BRASÍLIA | DF | 2021

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Ciência e Tecnologia – Coordenação-Geral de Ações Estratégicas em Pesquisa Clínica

VACINAS EM DESENVOLVIMENTO CONTRA COVID-19

12 | MARÇO | 2021

BRASÍLIA | DF | **2021**

2021 Ministério da Saúde. Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. Venda proibida. Distribuição gratuita. Versão eletrônica disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/>

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Ciência e Tecnologia

Coordenação-Geral de Ações Estratégicas em Pesquisa Clínica

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tels.: (61) 3315-7990/6919

Site: www.saude.gov.br/sctie

E-mail: pesquisaclinica@saude.gov.br

Supervisão geral:

Hélio Angotti Neto

Camile Giaretta Sachetti

Max Nóbrega de Menezes Costa

Priscilla Azevedo Souza

Elaboração e organização:

Evandro de Oliveira Lupatini

Felipe Nunes Bonifácio

Glícia Pinheiro Bezerra

Junia Carolina Rebelo dos Santos Silva

Karla Andreia Mette Waldrich Tauil

Priscilla Azevedo Souza

Colaboração:

Felipe Fagundes Soares

Jaqueline Chueke Pureza

João Paulo Alves Oliveira

Michelle Zanon Pereira

Natália Bronzatto Medolago

Patrícia de Souza Boaventura

Capa e projeto gráfico:

Gabriel A. R. de Paula

Edição de texto:

Fabiana Mascarenhas Sant'Ana

Citação:

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. Vacinas em desenvolvimento contra Covid-19. 12 de março de 2021. [recurso eletrônico] / Brasília: Ministério da Saúde, 2021.

Sumário

| | |
|---|----|
| APRESENTAÇÃO | 5 |
| PRINCIPAIS INFORMAÇÕES | 6 |
| INTRODUÇÃO | 8 |
| OBJETIVOS | 14 |
| MÉTODOS | 14 |
| RESULTADOS | 17 |
| REFERÊNCIAS | 57 |
| APÊNDICE 1 – Quadro com padronização do conteúdo técnico e científico de cada candidata à vacina em fase clínica II/III, III ou IV. | 70 |

APRESENTAÇÃO

Desde abril de 2020, a Coordenação-Geral de Ações Estratégicas em Pesquisa Clínica, do Departamento de Ciência e Tecnologia, da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde, vem realizando o monitoramento periódico do desenvolvimento técnico e científico das vacinas contra Covid-19, a fim de subsidiar a tomada de decisão do gestor federal do Sistema Único de Saúde (SUS). Assim, tal monitoramento soma-se aos esforços do Ministério da Saúde para viabilizar o acesso a vacinas seguras, eficazes e de qualidade à população brasileira.

Este monitoramento resultou na elaboração de Relatórios Técnicos, cuja versão consolidada do ano de 2020 está disponível* para consulta no sítio eletrônico do Ministério da Saúde. Nele, estão disponíveis um amplo conjunto de informações a respeito das etapas de pesquisa, desenvolvimento, produção, registro e incorporação de vacinas no SUS; informações a respeito dos tipos de vacinas e suas plataformas tecnológicas, bem como o detalhamento técnico e científico de cada uma das vacinas candidatas em fase clínica de desenvolvimento.

O escopo desta versão revista de relatório técnico consiste no monitoramento das vacinas em estágio mais avançado de desenvolvimento, isto é, aquelas que estão nas fases II/III, III e IV da pesquisa clínica, como também foca no monitoramento constante das autorizações para uso emergencial e registros sanitários das vacinas, no Brasil e no mundo.

Vale frisar que a este documento tem caráter informativo e não reflete posicionamento técnico do Ministério da Saúde.

* Acesse o sítio eletrônico para ter acesso ao Relatório Técnico contendo o consolidado das ações de monitoramento realizadas em 2020: <https://www.gov.br/saude/pt-br/Coronavirus/vacinas/relatorios-de-monitoramento-sctie>.

PRINCIPAIS INFORMAÇÕES

A partir de buscas realizadas até 28 de fevereiro de 2021, apresentam-se as principais informações do cenário de vacinas no Brasil e no mundo.

No Brasil, as seguintes vacinas receberam autorização temporária de **uso emergencial**, em caráter experimental, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa):

- Em 17/01/2021:
 - Covishield - Vacina Covid-19 (recombinante). Fabricante: Serum Institute of India Pvt. Ltd. Parceria: Fiocruz/Astrazeneca;
 - Coronavac - Vacina adsorvida Covid-19 (Inativada). Fabricante: Sinovac Life Sciences Co., Ltd. Parceria: Instituto Butantan/Sinovac.
- Em 22/01/2021:
 - Coronavac - Vacina adsorvida Covid-19 (Inativada). Fabricante: Sinovac Life Sciences Co., Ltd. Parceria: Instituto Butantan/Sinovac, com etapa de produção/envase da vacina nas instalações do Instituto Butantan.

No Brasil, em 23/02/2021, a vacina desenvolvida pela norte-americana Pfizer, em parceria com a empresa de biotecnologia BioNTech, recebeu a concessão do **registro sanitário** pela Anvisa.

No mundo, as vacinas dos seguintes desenvolvedores obtiveram autorização de uso emergencial e/ou registro sanitário em um ou mais países:

- Sinovac e Instituto Butantan
- Universidade de Oxford/AstraZeneca e Fiocruz
- Pfizer/BioNTech
- Moderna
- Instituto Gamaleya
- Bharat Biotechnologies
- Sinopharm Beijing
- Sinopharm Wuhan
- CanSino Biological Inc.
- FBRI SRC VB VECTOR Rospotrebnadzor Koltsovo

Globalmente, foram identificadas **334 vacinas em desenvolvimento contra SARS-CoV-2**, das quais **255 estão na fase pré-clínica** e **79 estão na fase clínica**:

- 4 vacinas estão em fase IV:
 - Sinovac
 - Universidade de Oxford/AstraZeneca
 - Moderna/NIAID/Lonza
 - Pfizer/BioNTech

- 17 vacinas estão nas fases II/III e III:
 - Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm
 - Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm
 - Janssen Pharmaceutical Companies
 - CanSino Biological Inc
 - Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology
 - Novavax Inc.
 - Bharat Biotech International Ltd
 - Medicago Inc.
 - AnGes, Inc.
 - Inovio Pharmaceuticals
 - CureVac AG
 - Anhui Chongqing Zhifei Biological E Ltd
 - Research Institute for Biological Safety Problems (RIBSP)
 - Chinese Academy of Medical Sciences
 - Clover Biopharmaceuticals AUS Pty Ltd
 - COVAXX/ United Biomedical Inc., Asia
 - Zydus Cadila | Cadila Healthcare Ltd.
- 34 vacinas estão na fase I/II e fase II;
- 24 vacinas estão na fase I.

INTRODUÇÃO

Para o enfrentamento à pandemia por Sars-CoV-2, fez-se necessário o desenvolvimento acelerado de vacinas com potencial de prevenir e conter a transmissão da Covid-19, com vistas a reduzir a morbimortalidade associada à doença e os impactos sociais e econômicos.

O desenvolvimento completo de uma vacina pode levar, em média, de 15 a 20 anos e envolve diversas etapas¹. Entretanto, a partir do conhecimento acumulado com os coronavírus SARS-CoV (causador da síndrome respiratória aguda grave) e MERS-CoV (causador da síndrome respiratória do Oriente Médio), responsáveis por epidemias anteriores, foi possível acelerar o desenvolvimento de uma vacina contra SARS-CoV-2, tendo em vista que são vírus pertencentes à mesma família². O desenvolvimento e o monitoramento de vacinas contra Covid-19 devem acontecer em observância às etapas de desenvolvimento de pesquisa estabelecidas em regulamentações nacionais e internacionais³.

Como resultado dos esforços globais sem precedentes no âmbito de pesquisa e desenvolvimento de vacinas contra Covid-19, diversos países presenciam a celeridade de autorizações para uso emergencial e registro sanitário.

Pesquisa Clínica

O processo de desenvolvimento de vacinas envolve desde a concepção ou descoberta (identificação do antígeno) e sua fase inicial da pesquisa científica não clínica ou pré-clínica em laboratórios com estudos experimentais em células (*in vitro*) e em modelos animais (*in vivo*), até se chegar na etapa de realização da pesquisa clínica, aquela realizada em seres humanos.

A pesquisa clínica tem o objetivo de avaliar a segurança e eficácia de um procedimento ou tecnologia investigacional, na qual o pesquisador interage direta ou indiretamente com os participantes, o que inclui o manejo de dados e/ou material biológico⁴.

O ato normativo sanitário que regulamenta a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil é a Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa - RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015⁵. Cabe à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) autorizar a realização dos ensaios clínicos, a partir da avaliação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM)².

Além da aprovação da Anvisa, o protocolo de desenvolvimento clínico deve também obter a aprovação pelo Sistema CEP/Conep (Comitê de Ética em Pesquisa/Comissão Nacional de Ética em Pesquisa) e atender aos demais procedimentos regulatórios para a realização de pesquisa clínica com vacina no Brasil, conforme a Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466, 12 de dezembro de 2012, e atos normativos correlatos que resguardam os direitos e deveres dos participantes de pesquisa em estudos clínicos no Brasil⁵.

É importante destacar que, neste momento de pandemia, sem comprometer a qualidade da avaliação, houve empenho por parte das autoridades regulatórias no país, a fim de tornar célere as análises ética e sanitária. A Conep publicou orientações para a condução das pesquisas e atividades

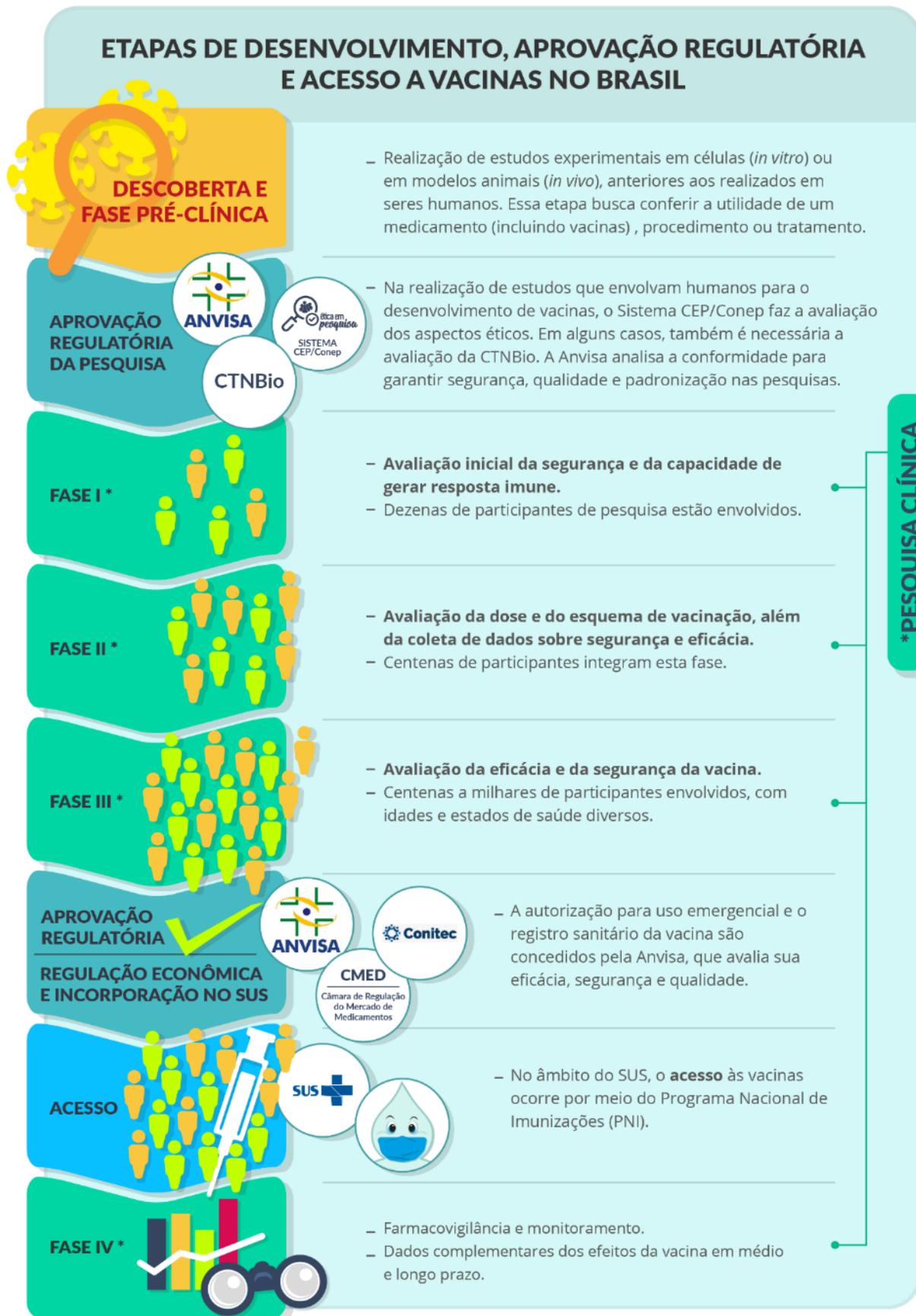
dos CEP durante a pandemia⁷, bem como instituiu um regime de atividade em caráter de urgência, com tramitação especial dos projetos sobre Covid-19 avaliados pelo Sistema CEP/Conep⁶.

De forma resumida, os ensaios clínicos de vacinas ocorrem em diferentes fases com características específicas:

- Fase I: etapa dedicada à avaliação da segurança (efeitos adversos) e imunogenicidade (capacidade da vacina estimular o sistema imunológico);
- Fase II: nesta fase são coletados dados adicionais de segurança (avaliações de diferentes doses em relação aos eventos adversos) e detalhes sobre a imunogenicidade;
- Fase III: estudos em larga escala para confirmação de eficácia e segurança na população para a qual a vacina se destina (crianças, adultos e idosos, por exemplo);
- Fase IV: estudos realizados após aprovação sanitária da vacina, como estudos de farmacovigilância. Permitem detectar, avaliar, compreender, prevenir e comunicar efeitos indesejáveis decorrentes da vacinação, além de permitir, a longo prazo, a definição do período de proteção da vacina.

Visando a uma melhor compreensão do processo de desenvolvimento de vacinas, a seguir são apresentadas as principais etapas e atores envolvidos (**Figura 1**).

Figura 1. Representação esquemática resumida das etapas de desenvolvimento, aprovação regulatória e acesso de uma vacina no Brasil.



Fonte: Elaboração própria (Decit/SCTIE/MS, 2021).

Registro sanitário de vacinas

Depois de alcançar bons resultados nas fases da pesquisa clínica, a empresa desenvolvedora pode solicitar o registro definitivo do medicamento/produto biológico junto à Anvisa. A Agência avalia os dados dos estudos não clínicos e clínicos quanto aos critérios de qualidade, segurança e eficácia, bem como do plano de mitigação dos riscos e da adoção das medidas de monitoramento. Havendo conformidade com a [RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010](#)⁹, a Anvisa concede o registro sanitário da vacina para que seja comercializada e disponibilizada no país.

Vale destacar que durante a pandemia houve publicação de normativas que tratam sobre a priorização de análise de pedidos de registro de medicamentos/produtos biológicos, a saber, RDC nº 348, de 17 de março de 2020, posteriormente alterada pela RDC nº 415, de 26 de agosto de 2020^{6,7}.

Submissão contínua

Com o objetivo de agilizar o processo de disponibilização de novas vacinas à população brasileira, a Anvisa aprovou a [Instrução Normativa - IN nº 77, de 17 de novembro de 2020](#)⁸, que dispõe sobre o procedimento de submissão contínua de dados técnicos para o registro de vacinas contra Covid-19.

O mecanismo de submissão de documentos técnicos que antecede a formalização do pedido de registro de vacinas é chamado de submissão contínua. Nesse procedimento, pacotes de documentos com dados e informações são apresentados pelas empresas desenvolvedoras para a análise da Anvisa em um fluxo contínuo. À medida que esses dados são gerados nas respectivas fases dos estudos, são apresentados à Agência.

Para que a empresa interessada possa usufruir do procedimento de submissão contínua, é necessário que o DDCM, referente à vacina Covid-19 de interesse, seja protocolado na Anvisa e que o estudo clínico esteja na fase III de desenvolvimento clínico.

As empresas que optam pelo procedimento de submissão contínua podem submeter o pedido de registro sanitário após a conclusão da análise do último aditamento protocolado⁹.

Autorização de uso emergencial

A Anvisa estabeleceu a autorização temporária de uso emergencial de vacinas contra a Covid-19 por meio da [RDC nº 444, de 10 de dezembro de 2020](#)¹⁰, e emitiu o [Guia nº 42, de 02 de dezembro de 2020](#), que dispõe sobre os requisitos mínimos para submissão de solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid-19, para fornecer orientações aos solicitantes da autorização¹¹.

O pedido de autorização para uso emergencial é realizado antes do registro final da vacina e deve ser submetido por empresa que possua Autorização de Funcionamento de Empresa (AFE) emitida pela Anvisa, com habilitação para fabricar ou importar medicamento. Preferencialmente, um ensaio clínico de fase III deve estar em andamento e em condução no Brasil, e a empresa solicitante deve possuir um DDCM anuído pela Anvisa¹².

A Autorização de Uso Emergencial é temporária e restrita a um público previamente definido. A análise do pedido considera todos os dados de estudos não clínicos e clínicos disponíveis, incluindo dados de qualidade e de boas práticas de fabricação, além de outras evidências científicas. Após a análise completa dos dados apresentados pela empresa, a decisão sobre a concessão da autorização é proferida pela Diretoria Colegiada da Agência. Essa autorização não substitui o registro sanitário no Brasil. Somente as vacinas com registro sanitário concedido pela Anvisa poderão ser disponibilizadas e comercializadas para toda a população¹¹.

Acesso às vacinas

No contexto do SUS, o acesso às vacinas ocorre por meio do Programa Nacional de Imunizações. Visando a instrumentalizar as instâncias gestoras, o Ministério da Saúde lançou o Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a Covid-19 (PNO), documento organizado em 11 eixos, a saber: 1) Situação epidemiológica e grupos de risco; 2) Vacinas Covid-19; 3) Objetivos da vacinação e grupos prioritários; 4) Farmacovigilância; 5) Sistemas de Informação; 6) Operacionalização para vacinação; 7) Monitoramento, Supervisão e Avaliação; 8) Orçamento para operacionalização da vacinação; 9) Estudos pós-marketing; 10) Comunicação; 11) Encerramento da campanha¹³.

Cabe ressaltar que as diretrizes constantes no PNO orientam a Campanha Nacional de Vacinação contra a Covid-19, iniciada no dia 18 de janeiro de 2021. As pautas de distribuição de doses de vacinas pelo Ministério da Saúde aos Estados e Distrito Federal seguem critérios técnicos, reavaliados sempre que necessário. Todas as informações, atualizações do plano, informes técnicos e notas informativas emitidas ao longo da campanha encontram-se disponíveis ao público nos sites: <https://www.gov.br/saude/pt-br/Coronavirus/vacinas/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacina-contra-a-covid-19>; e <https://localizaus.saude.gov.br/>.

Monitoramento da eficácia e segurança de vacinas

O monitoramento da eficácia e da segurança de medicamentos, incluindo vacinas, é atividade imprescindível no âmbito da vigilância desses produtos, a fim de manter atualizadas as informações sobre a relação risco-benefício ao longo do tempo. É justamente na fase IV da pesquisa clínica que serão conhecidas a duração da imunidade conferida por meio da vacina, bem como a sua eficácia frente às novas variantes do Sars-CoV-2.

Com relação ao monitoramento de eventos/reações adversas, pode ser citada a RDC nº 406, de 22 de julho de 2020, que dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para detentores de

registro de medicamento de uso humano. Nela, estão adotados procedimentos e diretrizes que visam a padronizar conceitos e ações decorrentes das atividades de farmacovigilância¹⁴.

No âmbito dos ensaios clínicos autorizados pela Anvisa para o desenvolvimento clínico de vacinas contra Covid-19, a [Nota Técnica nº 1/2021/SEI/COPEC/GGMED/DIRE2/ANVISA](#) orienta sobre a notificação dos eventos adversos graves e inesperados à Anvisa¹⁵. Por motivo de segurança, como na ocorrência de evento adverso grave (EAG), a Anvisa e/ou a Conep podem suspender o estudo. Trata-se de procedimento previsto nos atos normativos dessas instituições e nas normas de Boas Práticas Clínicas, para que se possa avaliar os dados da notificação, a causalidade entre o EAG e a intervenção (vacina) e o risco/benefício da continuidade do estudo para os participantes de pesquisa^{16,17}.

Já com relação ao uso das vacinas contra a Covid-19, registradas ou autorizadas para uso emergencial, o MS e a Anvisa elaboraram o “Protocolo de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação. Estratégia de vacinação contra o vírus SARS-CoV-2”, documento destinado aos entes que compõem o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SNVE) e o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), e que objetiva estabelecer estratégias e diretrizes para a atuação dos entes na vigilância epidemiológica e sanitárias das vacinas¹⁸.

Especificamente quanto às vacinas autorizadas para uso emergencial, a Anvisa publicou o “Plano de Monitoramento de Eventos Adversos de Medicamentos e Vacinas pós-Autorização de Uso Emergencial”, documento que apresenta orientações para a vigilância epidemiológica e sanitária dos eventos adversos pós-vacinação (EAPV).

De acordo com as orientações contidas no Protocolo e no Plano supracitados, o e-SUS Notifica é o sistema eletrônico de notificações de EAPV a ser utilizado pelos notificadores. Na impossibilidade de acessá-lo, os notificadores devem utilizar o sistema VigiMed disponibilizado pela Anvisa¹⁹.

Variantes do SARS-CoV-2

As infecções virais são notadamente conhecidas pela alta taxa de mutações, que ocorrem à medida que a replicação viral acontece nas células infectadas. A replicação requer que as informações genéticas do vírus sejam copiadas e quando estas cópias não são precisas são produzidos erros, dando origem a mutações virais. Uma vez que essas mutações se perpetuam e que uma cepa viral, neste caso, o SARS-CoV-2, compartilham o mesmo conjunto de mutações, são denominadas variantes. Tais mutações podem ser vantajosas para o vírus, permitindo-lhes sobreviver em novos hospedeiros ou novos ambientes. Um novo ambiente pode ser representado por um escape a uma resposta imune do hospedeiro, de um medicamento ou resistência às vacinas. Além disso, essas mutações podem alterar a taxa de transmissão viral ou alterar a gravidade da doença²⁰.

Nos últimos meses, surgiram variantes do SARS-CoV-2, levantando preocupações sobre a eficácia das vacinas e a possibilidade de prolongamento da pandemia. Dentre as novas linhagens recém identificadas, algumas ganharam atenção especial, a saber: B.1.1.7, identificada originalmente no Reino Unido; B.1.351, identificada na África do Sul; P.1 e P.2, identificadas no Brasil.

OBJETIVOS

Apresentar as informações do monitoramento dos ensaios clínicos, publicações científicas e aprovações sanitárias das vacinas contra Covid-19 em estágio avançado de pesquisa e desenvolvimento (fases II/III, III e IV), no Brasil e no mundo.

MÉTODOS

Diante do cenário global de desenvolvimento das vacinas, buscou-se apresentar neste relatório um conjunto de informações técnicas e científicas a respeito de cada candidata à vacina contra SARS-CoV-2 em fase clínica de desenvolvimento. São elas: nome do desenvolvedor; país; nome da vacina; plataforma tecnológica; fase de desenvolvimento; registros dos ensaios clínicos; detalhes dos ensaios clínicos; publicações e outras informações. No apêndice 1 é possível encontrar mais detalhes sobre os campos utilizados na padronização do conteúdo técnico-científico de cada candidata à vacina.

As informações presentes neste relatório foram extraídas de diversas fontes, conforme percurso metodológico descrito a seguir.

1. Mapeamento de vacinas em fase de desenvolvimento pré-clínico e clínico

Para a composição de informações sobre as fases de desenvolvimento pré-clínica ou clínica que se encontram as candidatas à vacina contra SARS-CoV-2, foram consultados repositórios desenvolvidos por instituições ligadas a universidades, centros de pesquisa, iniciativas ou organizações globais no contexto da Covid-19:

- “*Draft landscape of Covid-19 candidate vaccines*”²¹, disponibilizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em seu sítio eletrônico;
- “*Covid-19 vaccine development pipeline*”, disponibilizado pela *London School of Hygiene & Tropical Medicine*²²;
- “*Covid-19 vaccine Tracker*”, disponibilizado pelo *Milken Institute*²³;

Reitera-se que, para fins deste documento, não foram consideradas vacinas que já foram licenciadas para uso em outras doenças como, por exemplo, vacinas para tuberculose (vacina BCG), meningite (vacina ACWY) ou sarampo, caxumba e rubéola (vacina MMR) e que tem como objetivo obter dados de eficácia para solicitação de reposicionamento.

2. Descrição das principais informações sobre os registros dos ensaios clínicos com vacinas

Foram consultados os sítios eletrônicos do [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), do [International Clinical Trials Registry Platform \(ICTRP\)](https://www.ictcp.org) e do [Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos \(ReBEC\)](https://rebec.saude.gov.br), a fim de coletar e atualizar as principais informações sobre os ensaios clínicos com vacinas em desenvolvimento contra a Covid-19, realizados no Brasil e no mundo. São elas: fase do ensaio clínico; número do registro na plataforma de registro de ensaio clínico; país (es) onde o estudo será realizado; número de doses utilizado no estudo; intervalo entre as doses, quando aplicável; faixa etária e número total estimado de participantes do estudo.

Disponibilizou-se o *hiperlink* para cada um dos registros dos ensaios clínicos descritos, a fim de possibilitar ao leitor a consulta direta às plataformas de registro.

Também foi consultada a edição atualizada do Boletim de Ética em Pesquisa²⁴, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – Conep, a fim de coletar informações sobre os ensaios clínicos com vacinas no Brasil. O sítio eletrônico da Anvisa vem sendo acompanhado, a fim de obter informações sobre os ensaios clínicos aprovados no Brasil²⁵.

3. Busca por manuscritos e artigos científicos das vacinas em fase clínica de desenvolvimento

A comunicação dos dados científicos obtidos a partir de uma pesquisa é feita, principalmente, por meio da publicação desses dados em artigos científicos, que, por sua vez, são submetidos a revistas especializadas²⁶. Para isso, o material submetido passa por um rigoroso processo de revisão editorial, que inclui uma “revisão por pares”, em que o texto e os dados passam por uma avaliação criteriosa para identificar pontos de melhoria. Somente após isso é que o artigo é publicado.

Com a necessidade de obtenção de dados científicos de maneira mais rápida, os pesquisadores têm disponibilizado os manuscritos no formato de “pré-impressão” (denominado de *preprint*), que é versão a ser submetida às revistas, porém, que ainda não passou pela revisão por pares. É digno de nota que esses documentos *preprints* podem relatar informações que ainda não foram endossadas pela comunidade científica²⁷.

Para as vacinas que se encontram na fase clínica de desenvolvimento, foram realizadas buscas de artigos científicos e manuscritos (*preprints*) nas bases de dados [PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/), [medRxiv](https://medrxiv.org/) e [bioRxiv](https://bioRxiv.org/), utilizando como estratégia de busca os seguintes termos: “Covid AND vaccine”; “SARS-CoV-2 AND vaccine”; “2019-n-Cov AND vaccine”; “Covid AND immunization”; “SARS-CoV-2 AND immunization”; “2019-n-Cov AND immunization” e (“coronavirus” or “Covid-19” or “SARS-cov-2”) AND (“vaccine” OR “vaccination”).

4. Busca de informações sobre vacinas com autorizações de uso emergencial e/ou registro sanitário

Cada vacina Covid-19 autorizada sob uma Autorização de Uso de Emergência (AUE) e ou/registro sanitário, passa por uma análise criteriosa em diferentes agências regulatórias no mundo. Ao definir os critérios de análise, os reguladores determinam a quantidade e a qualidade de dados que apoiam a aprovação da vacina, com base em uma avaliação de risco-benefício positiva.

Foram consultadas duas plataformas para coleta de informações sobre a concessão da AUE e do registro sanitário das vacinas descritas nesse relatório. São elas:

- [“COVID-19 vaccine tracker”](#), disponibilizada pela *Regulatory Affairs Professionals Society (RAPS)*;
- [Covid-19 Vaccine Tracker](#), disponibilizada pela McGill University.

Alem disso, o sítio eletrônico da Anvisa é periodicamente consultado para acompanhar as aprovações sanitárias no Brasil.

5. Busca de informações adicionais sobre as vacinas

Como informação complementar, foram consultados os relatórios de consórcios e entidades internacionais sobre o tema de vacinas, notícias veiculadas em sítios da internet nacionais e internacionais, bem como *press releases* (comunicado de imprensa) das indústrias farmacêuticas, universidades e institutos de pesquisa que anunciaram testes com as vacinas.

Outro elemento informado foi a participação na iniciativa global de acesso, *COVAX Facility*, pilar de vacinas do *Access to Covid-19 Tools Accelerator (ACT Accelerator)*, do qual o governo brasileiro atualmente participa. Trata-se de iniciativa conjunta da Organização Mundial de Saúde (OMS), *Gavi The Vaccine Alliance (GAVI)* e da *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI)* e tem como objetivo acelerar o desenvolvimento, fabricação e acesso a vacinas contra Covid-19²⁸.

RESULTADOS

Cenário global das vacinas em desenvolvimento contra Covid-19

O número de vacinas candidatas, com diferentes abordagens tecnológicas e provenientes de diferentes países, ilustra o esforço global na obtenção de uma tecnologia tão importante e necessária.

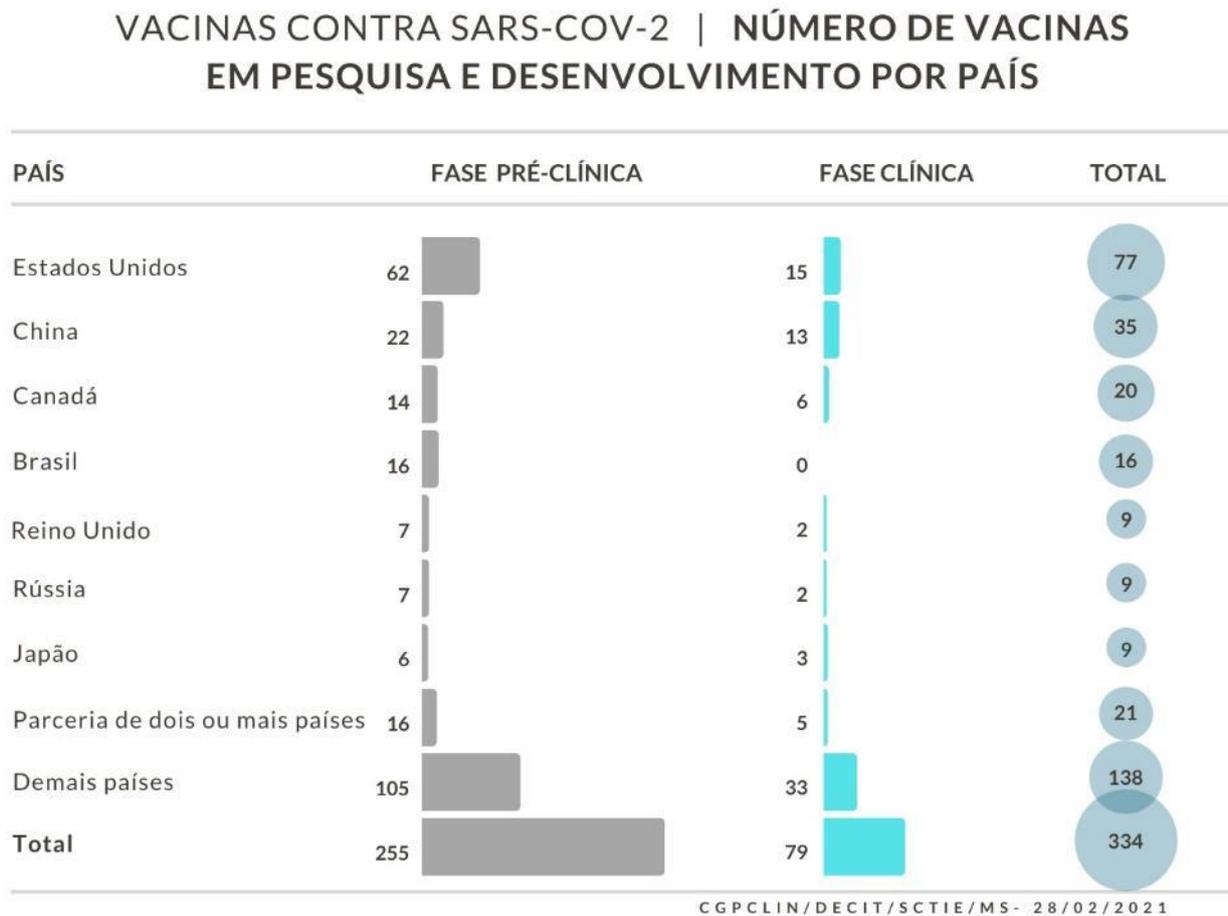
A partir das buscas realizadas desde 13 de abril de 2020 até 28 de fevereiro de 2021, foram identificadas 334 vacinas em desenvolvimento contra SARS-CoV-2, das quais 79 estão na fase clínica. A evolução do *pipeline* global, desde o início do monitoramento realizado por este Departamento, pode ser observada na **Tabela 1** a seguir.

Tabela 1. Histórico das buscas realizadas e do quantitativo de vacinas em desenvolvimento identificadas.

| Período da busca | Vacinas em fase pré-clínica / não-clínica (1) | Vacinas em fase clínica (2) | Total (1 + 2) |
|------------------|---|-----------------------------|---------------|
| 13 e 14/04 | 66 | 12 | 78 |
| 21 a 24/04 | 95 | 13 | 108 |
| 08 a 12/05 | 155 | 14 | 169 |
| 08 a 10/06 | 183 | 16 | 199 |
| 24 a 26/06 | 179 | 27 | 206 |
| 10 a 15/07 | 194 | 31 | 225 |
| 27 a 31/07 | 198 | 33 | 231 |
| 10 a 14/08 | 199 | 35 | 234 |
| 24 a 28/08 | 200 | 43 | 243 |
| 01 a 25/09 | 209 | 45 | 254 |
| 01 a 23/10 | 219 | 51 | 270 |
| 01 a 23/11 | 227 | 58 | 285 |
| 01 a 31/12 | 252 | 65 | 317 |
| 01/01 a 28/02 | 255 | 79 | 334 |

Fonte: Monitoramento vacinas contra SARS-CoV-2 (CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS, 2021).

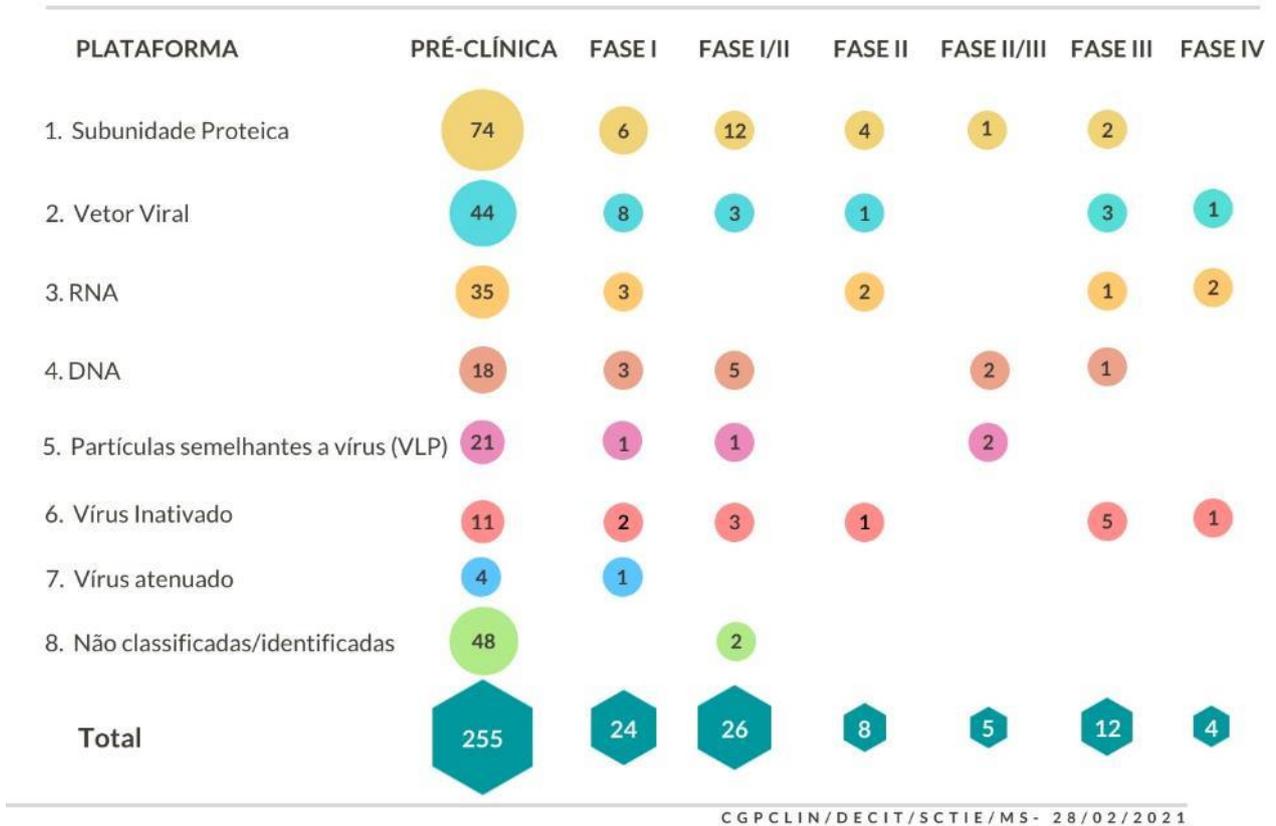
Quatro em cada 5 vacinas candidatas estão na fase de estudos não-clínicos (pré-clínicos) (**Figura 2**). Do total de candidatas identificadas, 255 estão na fase pré-clínica (estudos não-clínicos) e 79 avançaram para a fase clínica, ou seja, estão realizando ensaios clínicos com seres humanos. Quanto aos países responsáveis por vacinas em fase clínica de desenvolvimento, Estados Unidos aparece com 15 vacinas, seguido por China (13), Canadá (6), Japão (3), Reino Unido (2) e Rússia (2). Cinco vacinas são desenvolvidas por meio de parcerias de dois ou mais países.

Figura 2. Cenário de desenvolvimento de vacinas por país.

Conforme ilustrado na **Figura 3**, as plataformas tecnológicas para vacinas contra SARS-CoV-2 em maior número de ocorrências foram as de subunidade proteica e vetor viral (replicante e não replicante). Um total de 50 candidatas apresentaram plataformas não classificadas ou não identificadas.

Figura 3. Plataformas tecnológicas e número de candidatas por fase de desenvolvimento.

VACINAS CONTRA SARS-COV-2 | FASES DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO POR PLATAFORMA TECNOLÓGICA



Nesse cenário, foram identificadas as candidatas à vacina contra SARS-Cov-2 em desenvolvimento no Brasil, conforme apresentado no **Quadro 1**.

Quadro 1. Candidatas à vacina contra SARS-CoV-2 em desenvolvimento no Brasil.

| ID | Desenvolvedor | Plataforma tecnológica / Tipo de vacina | Fase de desenvolvimento |
|----|--|---|-------------------------|
| 1 | Bio-Manguinhos/Fiocruz ²⁹ | Vacina sintética | Pré-clínica |
| 2 | Bio-Manguinhos/Fiocruz ²⁹ | Vacina baseada em subunidade proteica | Pré-clínica |
| 3 | Instituto René Rachou (Fiocruz/MG) / Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Vacinas (INCTV) ³⁰ | Vacina baseada em vetores virais | Pré-clínica |
| 4 | Instituto Butantan/ Dynavax / PATH ²¹ | Vacina de Vírus inativado | Pré-clínica |
| 5 | Instituto Butantan ³¹ | Vesículas de membrana externa (<i>Outer membrane vesicles, OMVs</i>) em plataforma de múltiplos antígenos (<i>Multiple Antigen Presenting System, MAPS</i>) | Pré-clínica |
| 6 | Instituto Butantan* | Vacina baseada em partículas semelhantes a vírus (VLP – <i>Virus-Like Particle</i>) | Pré-clínica |
| 7 | Instituto do Coração (Incor) da Faculdade de Medicina da USP (FMUSP)/ Universidade de São Paulo ^{32,33} | Vacina baseada em partículas semelhantes a vírus (VLP – <i>Virus-Like Particle</i>) | Pré-clínica |
| 8 | Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (USP)* | Ácido Nucleico (DNA) | Pré-clínica |
| 9 | Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (USP)* | Vacina baseada em nanopartículas | Pré-clínica |
| 10 | Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (USP)* | Vacinas baseadas proteína recombinante | Pré-clínica |
| 11 | Universidade Federal de Viçosa * | Vacina baseada em proteína recombinante | Pré-clínica |
| 12 | Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (USP) ³⁴ | Vacina baseada em nanopartículas | Pré-clínica |
| 13 | Universidade Federal do Paraná (UFPR)* | Vacina baseada em nanopartículas | Pré-clínica |
| 14 | Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)* | Ácido Nucleico (DNA) | Pré-clínica |
| 15 | Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo (USP)* | Vacina baseada em vetores virais | Pré-clínica |
| 16 | Empresa Farmacore em parceria com PDS Biotech e Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP-USP) ³⁵ | Vacina Versamune-CoV-2FC combina uma proteína recombinante com a nanotecnologia da plataforma Versamune | Pré-clínica |
| 17 | Universidade Federal do Rio de Janeiro ** | Ácido Nucleico (RNA) | Pré-clínica |

Fonte: Monitoramento vacinas contra SARS-CoV-2 (CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS, 2021).

*Projetos de pesquisa contemplados com investimentos do Ministério da Saúde e Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação, por meio da Chamada Pública MCTI/CNPq/CTSaúde/MS/SCTIE/Decit n°07/2020 para Contratação de pesquisas sobre Covid-19 e outras Síndromes Respiratórias Agudas Graves³⁶.

** Projeto de pesquisa com financiamento do Ministério da Saúde.

Vacinas em fase clínica de desenvolvimento

Das 79 vacinas que estão em estágio de desenvolvimento clínico, 4 estão na fase IV (**Quadro 2**), 17 estão nas fases II/III e III (**Quadro 3**), 34 nas fases I/II e II (**Quadro 4**) e 24 na fase I (**Quadro 5**).

Quadro 2. Vacinas em fase clínica IV de desenvolvimento.

| ID | Desenvolvedor(es) primário(s) | País | Plataforma | Estágio de desenvolvimento | Publicações | | COVAX Facility |
|----|-------------------------------|------------------|--|----------------------------|-------------|---------|----------------|
| | | | | | Pré-clínica | Clínica | |
| 1 | University of Oxford | Reino Unido | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase IV | ✓ | ✓ | ✓ |
| 2 | Sinovac | China | Vírus inativado | Fase IV | ✓ | ✓ | |
| 3 | Moderna, Inc. | EUA | Ácido Nucleico (RNA) | Fase IV | ✓ | ✓ | ✓ |
| 4 | Pfizer Inc. BioNTech SE | EUA/ Alemanha | Ácido Nucleico (RNA) | Fase IV | ✓ | ✓ | ✓ |

Quadro 3. Vacinas em fase clínica II/III e III de desenvolvimento.

| ID | Desenvolvedor(es) primário(s) | País | Plataforma | Estágio de desenvolvimento | Publicações | | COVAX Facility |
|----|---|---------|--|----------------------------|-------------|---------|----------------|
| | | | | | Pré-clínica | Clínica | |
| 1 | Sinopharm Group Co. Ltd. Wuhan | China | Vírus inativado | Fase III | | ✓ | |
| 2 | Sinopharm Group Co. Ltd. Beijing | China | Vírus inativado | Fase III | ✓ | ✓ | |
| 3 | Janssen Pharmaceutical Companies Johnson & Johnson | Bélgica | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase III | ✓ | ✓ | ✓ |
| 4 | CanSino Biological Inc. | China | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase III | ✓ | ✓ | |
| 5 | The Gamaleya National Center of Epidemiology and Microbiology | Rússia | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase III | | ✓ | |
| 6 | Novavax Inc. | EUA | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase III | ✓ | ✓ | ✓ |

| ID | Desenvolvedor(es) primário(s) | País | Plataforma | Estágio de desenvolvimento | Publicações | | COVAX Facility |
|----|---|-------------|--|----------------------------|-------------|---------|----------------|
| | | | | | Pré-clínica | Clínica | |
| 7 | Bharat Biotech International Ltd | Índia | Vírus inativado | Fase III | ✓ | ✓ | |
| 8 | Medicago Inc. | Canadá | Vacina de partículas semelhantes a vírus (VLP) | Fase II/III | | ✓ | |
| 9 | AnGes, Inc. (molécula AG0302) | Japão | Ácido Nucleico (DNA) | Fase II/III | ✓ | | |
| 10 | Inovio Pharmaceuticals | EUA | Ácido Nucleico (DNA) | Fase II/III | ✓ | ✓ | ✓ |
| 11 | CureVac AG | Alemanha | Ácido Nucleico (RNA) | Fase II/III | ✓ | ✓ | ✓ |
| 12 | Anhui Chongqing Zhifei Biological ELtd | China | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase III | | ✓ | |
| 13 | Research Institute for Biological Safety Problems (RIBSP) | Cazaquistão | Vírus Inativado | Fase II/III | | | |
| 14 | Chinese Academy of Medical Sciences | China | Vírus inativado | Fase III | | ✓ | |
| 15 | Clover Biopharmaceuticals AUS Pty Ltd | China | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase II/III | ✓ | ✓ | ✓ |
| 16 | COVAXX / United Biomedical Inc., Asia | Taiwan | Vacina de partículas semelhantes a vírus (VLP) | Fase II/III | ✓ | | |
| 17 | Zydus Cadila Cadila Healthcare Ltd. | Índia | Ácido Nucleico (DNA) | Fase III | ✓ | | |

Fonte: Monitoramento vacinas contra SARS-CoV-2 (CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS, 2021).

Quadro 4. Vacinas em fase clínica I/II e II de desenvolvimento.

| ID | Desenvolvedor(es) primário(s) | País | Plataforma | Estágio de desenvolvimento | COVAX Facility |
|----|---|-------|--|----------------------------|----------------|
| 1 | Instituto Finlay de Vacunas (molécula Soberana 2) | Cuba | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase II | |
| 2 | Arcturus Therapeutics | EUA | Ácido Nucleico (RNA) | Fase II | |
| 3 | Beijing Wantai Biological Pharmacy | China | Vacina baseada em vetor viral replicante | Fase II | |

| ID | Desenvolvedor(es) primário(s) | País | Plataforma | Estágio de desenvolvimento | COVAX Facility |
|----|--|---------------|--|----------------------------|----------------|
| 4 | Beijing Minhai Biotechnology Co. | China | Vírus Inativado | Fase II | |
| 5 | Aivita Biomedical, Inc. | EUA | Outra | Fase I/II | |
| 6 | Immunovative Therapies, Ltd. | EUA | Outra | Fase I/II | |
| 7 | Genexine, Inc. | Coreia do Sul | Ácido Nucleico (DNA) | Fase I/II | |
| 8 | AnGes, Inc. (molécula AG0301) | Japão | Ácido Nucleico (DNA) | Fase I/II | |
| 9 | Kentucky BioProcessing, Inc. | EUA | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I/II | |
| 10 | Federal Budgetary Research Institution State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector" (FBRI SRC VB VECTOR) | Rússia | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I/II | |
| 11 | Instituto Finlay de Vacunas (moléculas Soberana 1A e 1B) | Cuba | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I/II | |
| 12 | Serum Institute of India Pvt Ltd | Índia | Vacina de partículas semelhantes a vírus (VLP) | Fase I/II | |
| 13 | Sanofi Pasteur | França | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase II | ✓ |
| 14 | Merck Sharp & Dohme Corp | EUA | Vacina baseada em vetor viral replicante | Fase I/II | |
| 15 | Israel Institute for Biological Research (IIBR) | Israel | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase I/II | |
| 16 | Biological E. Ltd. | Índia | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I/II | |
| 17 | West China Hospital of Sichuan University | China | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase II | |
| 18 | Valneva / Dynavax Technologies | Reino Unido | Vírus Inativado | Fase I/IIa | |
| 19 | GeneOne Life Science, Inc. | Coreia do Sul | Ácido Nucleico (DNA) | Fase I/IIa | |
| 20 | Cellid Co., Ltd. | Coreia do Sul | Vacina baseada em vetor viral replicante | Fase I/IIa | |
| 21 | Akston Biosciences Corporation; University Medical Center Groningen | EUA e Holanda | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I/II | |
| 22 | Center for Genetic Engineering and Biotechnology (CIGB) (molécula CIGB-669) | Cuba | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I/II | |

| ID | Desenvolvedor(es) primário(s) | País | Plataforma | Estágio de desenvolvimento | COVAX Facility |
|----|--|---------------|---------------------------------------|----------------------------|----------------|
| 23 | Center for Genetic Engineering and Biotechnology (CIGB) (molécula CIGB-66) | Cuba | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I/II | |
| 24 | Academy of Military Medicine Academy of Military Science of the Chinese People's Liberation Army (PLA) | China | Ácido Nucleico (RNA) | Fase II | |
| 25 | Entos Pharmaceuticals | Canadá | Ácido Nucleico (DNA) | Fase I/II | |
| 26 | Shanxi Medical University | China | Vírus Inativado | Fase I/II | |
| 27 | Medigen Vaccine Biologics Corp. | Taiwan | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase II | |
| 28 | Chulalongkorn University | Tailândia | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I/II | |
| 29 | Nanogen Pharmaceutical Biotechnology Joint Stock Company | Vietnã | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I/II | |
| 30 | Shionogi & Co./ UMN Pharma Inc. | Japão | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I/II | |
| 31 | VIDO-InterVac, University of Saskatchewan | Canadá | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I/II | |
| 32 | SK Bioscience | Coreia do Sul | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I/II | |
| 33 | Takis | Itália e EUA | Ácido Nucleico (DNA) | Fase I/II | |
| 34 | Government Pharmaceutical Organization (GPO; Thailand) | Tailândia | Vírus Inativado | Fase I/II | |

Fonte: Monitoramento vacinas contra SARS-CoV-2 (CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS, 2021).

Quadro 5. Vacinas em fase clínica I de desenvolvimento.

| ID | Desenvolvedor(es) primário(s) | País | Plataforma | Estágio de desenvolvimento | COVAX Facility |
|----|--|----------------|--|----------------------------|----------------|
| 1 | Imperial College London | Reino Unido | Ácido Nucleico (RNA) | Fase I | |
| 2 | Symvivo Corporation | Canadá | Ácido Nucleico (DNA) | Fase I | |
| 3 | Vaxine Pty Ltd | Austrália | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I | |
| 4 | Adimmune Corporation | Taiwan | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I | |
| 5 | Reithera Srl. | Itália | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase I | |
| 6 | Vaxart, Inc. | EUA | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase I | |
| 7 | University Hospital Tuebingen | Alemanha | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I | |
| 8 | Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf | Alemanha | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase I | |
| 9 | ImmunityBio, Inc. | EUA | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase I | |
| 10 | Merck Sharp & Dohme Corp | EUA | Vacina baseada em vetor viral replicante | Fase I | |
| 11 | Codagenix, Inc | EUA | Vírus vivo atenuado | Fase I | |
| 12 | Providence Health & Services | EUA | Ácido Nucleico (DNA) | Fase I | |
| 13 | City of Hope National Medical Center | EUA | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase I | |
| 14 | Zhong Yi Anke Biotechnology Co. Ltd | China | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I | |
| 15 | Altimmune, Inc. | Estados Unidos | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase I | |
| 16 | Erciyes University | Turquia | Vírus Inativado | Fase I | |
| 17 | Bharat Biotech International Ltd (molécula BBV154) | Índia | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase I | |
| 18 | SK Bioscience (molécula NBP2001) | Coreia do Sul | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I | |
| 19 | Razi Vaccine and Serum Research Institute | Irã | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I | |

| ID | Desenvolvedor(es) primário(s) | País | Plataforma | Estágio de desenvolvimento | COVAX Facility |
|----|-------------------------------|-----------------------|--|----------------------------|----------------|
| 20 | BioNet Asia | Tailândia e Austrália | Ácido Nucleico (DNA) | Fase I | |
| 21 | ShifaPharmed Industrial Co. | Irã | Vírus Inativado | Fase I | |
| 22 | VBI Vaccines Inc. | Canadá | Vacina de partículas semelhantes a vírus (VLP) | Fase I | |
| 23 | GlaxoSmithKline (GSK) | EUA | Ácido Nucleico (RNA) | Fase I | |
| 24 | Providence Therapeutics | Canadá | Ácido Nucleico (RNA) | Fase I | |

Fonte: Monitoramento vacinas contra SARS-CoV-2 (CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS, 2021).

A seguir, é apresentado o conjunto de informações técnicas de cada uma das 21 vacinas que estão nas fases II/III, III e IV. As informações que constam nos campos “detalhes dos ensaios clínicos” e “Publicações”, foram descritas conforme apresentadas pelos desenvolvedores e nos artigos/manuscritos, respectivamente. No apêndice 1, está disponível o quadro com a padronização do conteúdo técnico e científico de cada candidata à vacina.

Reitera-se que as informações a respeito de quaisquer vacinas, instituições ou empresas neste documento não constituem juízo de valor pelo Ministério da Saúde.

Vacinas nas fases II/III, III e IV

| | | | | | | |
|--|---|---|------------------------|--|--------------------------------|--------------------------------|
| 1 | University of Oxford/AstraZeneca | Reino Unido  | | | | |
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | | | | | |
| Universidade de Oxford, AstraZeneca, Inclusive Vaccines Alliance, R-Pharm, mAbxience, Liomont, Shenzhen Kangtai Biological Products, CSL, the Serum Institute of India, Gavi, Bill & Melinda Gates Foundation, Vaccines Manufacturing and Innovation Centre, Catalent Biologics, Cobra Biologics, Pall Life Sciences, HalixBV, Advent s.r.l., Merck KGaA, Vaccitech, Oxford Biomedica, Jenner Institute, Wuxi Biologics, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) | | | | | | |
| Nome da vacina | | Plataforma tecnológica | | | Fase de desenvolvimento | |
| AZD 1222/ChAdOx1 n-CoV19/ Covishield/ Vacina COVID-19 recombinante | | Vacina baseada em vetor viral não replicante | | | Fase IV | |
| Ensaio clínico no Brasil | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>Unidades Federativas</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| III | NCT04536051 ISRCTN89951424 | BA, RJ, RN, RS e SP | 1 e 2 | 4 a 12 semanas | > 18 anos | 10.300 |
| Ensaio clínico no mundo | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>País</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| IV | NCT04760132 | Dinamarca | 2 | N/I | > 18 anos | 10.000 |
| III | NCT04540393 | Rússia | 2 | 28 dias | > 18 anos | 100 |
| II/III | CTRI/2020/08/027170 | Índia | 2 | 28 dias | 18 a 99 anos | 1.600 |
| III | NCT04516746 | Estados Unidos, Argentina, Colômbia, Chile e Peru | 2 | 28 dias | > 18 anos | 30.000 |
| II/III | NCT04400838 EudraCT 2020-001228-32 ISRCTN90906759 | Reino Unido | 1 ou 2 | Variados: 4 a 6 semanas (+2 semanas); 4 a 12 semanas (+2 semanas); 28 dias | > 18 anos | 12.390 |
| II | ISRCTN15638344 | Reino Unido | 2 | 28 dias | 6 a 17 anos | 300 |
| II | ISRCTN69254139 | Reino Unido | 2 | Variados: 28 dias ou 84 dias | ≥ 50 anos | 820 |

| | | | | | | |
|---|---|--|---|---|---------------|-------|
| I/II | NCT04760730 | N/I | 2 | 28 dias | 18 a 100 anos | 100 |
| I/II | NCT04686773 | Azerbaijão | 2 | 28 dias | > 18 anos | 100 |
| I/II | NCT04684446 | N/I | 2 | 28 dias | > 18 anos | 100 |
| Ib/II | PACTR202005681895696 | Quênia | 1 | N/A | 18 a 55 anos | 400 |
| I/II | NCT04568031 | Japão | 1 ou 2 | 28 dias | > 18 anos | 256 |
| I/II | NCT04444674 | África do Sul | 1 ou 2 | 28 dias | 18 a 65 anos | 2.000 |
| I/II | NCT04324606 ISRCTN15281137 EudraCT 2020-001072-15 | Reino Unido | 1 ou 2 | Variados: 4 ou 8 semanas; ou mínimo de 4 ou 8 semanas | 18 a 55 anos | 1.090 |
| Status regulatório no Brasil | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial</u> | | | <u>Registro sanitário</u> | | | |
| Autorizado em 17/01/2021 | | | Processo de submissão contínua em andamento. Pedido de registro solicitado em 29/01/2021. | | | |
| Status regulatório no mundo | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial/ou registro sanitário</u> | | | | | | |
| África do Sul, Arábia Saudita, Argélia, Argentina, Austrália, Bahrein, Bangladesh, Botsuana, Butão, Chile, Colômbia, Coreia do Sul, Costa do Marfim, Egito, El Salvador, Equador, Filipinas, Guiana, Hungria, Ilhas Maurício, Índia, Indonésia, Irã, Iraque, Irlanda, Islândia, Kuwait, Liechtenstein, Maldivas, Marrocos, México, Mianmar, Moldávia, Mongólia, Nepal, Nigéria, Noruega, Omã, Papua Nova Guiné, Paquistão, Reino Unido, República da Maurícia, Seicheles, República Dominicana, São Vicente e Granadinas, Sri Lanka, Tailândia, União Europeia, Vietnã + Pré-qualificação pela OMS | | | | | | |
| Publicações científicas | | | | | | |
| Estudos não-clínicos | | | | | | |
| Autores | | Revista/Repositório | | Data | | |
| van Doremalen <i>et al.</i> ³⁷ | | bioRxiv (Preprint) | | 13/05/2020 | | |
| Graham <i>et al.</i> ³⁸ | | bioRxiv (Preprint) | | 20/06/2020 | | |
| Graham <i>et al.</i> ³⁹ | | Nature | | 27/07/2020 | | |
| Almuqrin <i>et al.</i> ⁴⁰ | | Research Square (Preprint) | | 20/10/2020 | | |
| Silva-Cayetano <i>et al.</i> ⁴¹ | | Med | | 15/12/2020 | | |
| van Doremalen <i>et al.</i> ⁴² | | bioRxiv (Preprint) | | 11/01/2021 | | |
| Estudos clínicos | | | | | | |
| Fase | Autores | | Revista/Repositório | | Data | |
| I/II | Folegatti <i>et al.</i> ⁴³ | | The Lancet | | 20/07/2020 | |
| II/III | Ramasamy <i>et al.</i> ⁴⁴ | | The Lancet | | 18/11/2020 | |

| | | | |
|---|---------------------------------------|---------------------------------------|------------|
| I/II, II/III e III | Voysey <i>et al.</i> ⁴⁵ | The Lancet | 08/12/2020 |
| I/II | Ewer <i>et al.</i> ⁴⁶ | Nature | 17/12/2020 |
| I/II | Barrett <i>et al.</i> ⁴⁷ | Nature Medicine | 17/12/2020 |
| I/II, II/III e III | Voysey <i>et al.</i> ⁴⁸ | Preprint (The Lancet) | 01/02/2021 |
| II/III | Emary <i>et al.</i> ⁴⁹ | Preprint (The Lancet) | 04/02/2021 |
| I/II | Madhi <i>et al.</i> ⁵⁰ | medRxiv (preprint) | 12/02/2021 |
| I/II, II/III e III | Voysey <i>et al.</i> ⁵¹ | The Lancet | 19/02/2021 |
| IV | Vasileiou <i>et al.</i> ⁵² | Preprint (The Lancet) | 19/02/2021 |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | |
| Sim, para Fundação Oswaldo Cruz – Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos) | | | |
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa Covax Facility? | | | |
| Sim | | | |

| | | | | | | |
|--|-------------------------------|---|------------------------|------------------------------|---------------------|--------------------------------|
| 2 | Sinovac | China  | | | | |
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | | | | | |
| Sinovac Biotech Ltd., Dynavax Technologies, Instituto Butantan | | | | | | |
| Nome da vacina | Plataforma tecnológica | Fase de desenvolvimento | | | | |
| CoronaVac/PiCoVacc | Vírus inativado | Fase IV | | | | |
| Ensaio clínico no Brasil | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>Unidades Federativas</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| III | NCT04456595 | DF, MG, MS, MT, PR, RJ, RS, SP | 2 | 14 dias | > 18 anos | 13.060 |
| IV | NCT04756830 | Brasil | 2 | 14 dias | > 18 anos | 1.200 |
| IV | NCT04747821 | Brasil | 2 | 28 dias | > 18 anos | 30.000 |
| Ensaio clínico no mundo | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>País</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| III | NCT04651790 | Chile | 2 | 14 dias | > 18 anos | 2.300 |

| | | | | | | |
|--|---|--------------------------|---|--------------------|------------|--------|
| III | NCT04617483 | China | 2 | 14 dias | > 18 anos | 1.040 |
| III | NCT04508075 INA-WXFMOYX | Indonésia | 2 | 14 dias | 18-59 anos | 1.620 |
| III | NCT04582344 | Turquia | 2 | 14 dias | 18-59 anos | 13.000 |
| I/II | NCT04551547 | China | 2 | 28 dias | 3-17 anos | 552 |
| I/II | NCT04352608 | China | 2 | 14 dias 28 dias | 18-59 anos | 744 |
| I/II | NCT04383574 | China | 2 | 28 dias | > 60 anos | 422 |
| Status regulatório no Brasil | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial</u> | | | <u>Registro sanitário</u> | | | |
| Autorizado em 17/01/2021 | | | Processo de submissão contínua em andamento | | | |
| Status regulatório no mundo | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial/ou registro sanitário</u> | | | | | | |
| Azerbaijão, Bolívia, Brasil, Camboja, Chile, Colômbia, China, Equador, Filipinas, Hong Kong, Indonésia, Laos, Malásia, México, República Dominicana, Tailândia, Turquia, Uruguai | | | | | | |
| Publicações científicas | | | | | | |
| Estudos não clínicos | | | | | | |
| Autores | | Revista / Repositório | | Data | | |
| Gao et al. ⁵³ | | Science | | 03/07/2020 | | |
| Estudos clínicos | | | | | | |
| Fase | Autores | | Revista/Repositório | | Data | |
| II | Zhang et al. ⁵⁴ | | medRxiv (Preprint) | | 10/08/2020 | |
| I/II | Zhang et al. ⁵⁵ | | Lancet | | 17/11/2020 | |
| I/II | Wu et al. ⁵⁶ | | Lancet | | 03/02/2021 | |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | | | | |
| Sim, para o Instituto Butantan | | | | | | |
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa Covax Facility? | | | | | | |
| Não | | | | | | |

| | | | | | | |
|--|-----------------------------|-------------------------------|--|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 3 | Moderna | | Estados Unidos  | | | |
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | | | | | |
| Moderna, Inc., National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), Lonza Group, Catalent Inc., <i>Biomedical Advanced Research and Development Authority</i> (BARDA), Medidata Solutions, Takeda Pharmaceutical Co. | | | | | | |
| Nome da vacina | | Plataforma tecnológica | | | Fase de desenvolvimento | |
| mRNA-1273 | | Ácido Nucleico (RNA) | | | Fase IV | |
| Ensaio clínico no Brasil | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>Unidades Federativas</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| Não há | | | | | | |
| Ensaio clínico no mundo | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>País</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| IV | NCT04760132 | Dinamarca | 2 | N/I | > 18 anos | 10.000 |
| III | NCT04470427 | Estados Unidos | 2 | 28 dias | > 18 anos | 30.000 |
| II/III | NCT04649151 | Estados Unidos | 2 | 28 dias | 12 -18 anos | 3.000 |
| II | NCT04761822 | Estados Unidos | 2 | 28 dias | 18-69 anos | 3.400 |
| II | NCT04748471 | França | 2 | 28 dias | > 18 anos | 180 |
| IIa | NCT04405076 | Estados Unidos | 2 | 28 dias | > 18 anos | 600 |
| I/II | NCT04677660 | Japão | 2 | 28 dias | > 20 anos | 200 |
| I | NCT04283461 | Estados Unidos | 2 | 28 dias | > 18 anos | 120 |
| Status regulatório no Brasil | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial</u> | | | <u>Registro sanitário</u> | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Status regulatório no mundo | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial e/ou registro sanitário</u> | | | | | | |

| | | | |
|--|---|---|------------|
| Alemanha, Áustria, Arábia Saudita, Bélgica, Bulgária, Canadá, Catar, Croácia, Chipre, Dinamarca, Estônia, Eslováquia, Eslovênia, Espanha, Estados Unidos, Finlândia, França, Groenlândia, Grécia, Hungria, Ilhas Faroé, Islândia, Irlanda, Israel, Itália, Letônia, Liechtenstein, Lituânia, Luxemburgo, Malta, Mongólia, Noruega, Países Baixos, Polônia, Portugal, Reino Unido, República Checa, Romênia, Ruanda, Seychelles, São Vicente e Granadinas, Singapura, Suécia, Suíça e Vietnã. | | | |
| Publicações científicas | | | |
| Estudos não-clínicos | | | |
| Autores | Revista/Repositório | | Data |
| Corbett KS <i>et al.</i> ⁵⁷ | bioRxiv (Preprint) | | 11/06/2020 |
| Corbett KS <i>et al.</i> ⁵⁸ | The New England Journal of Medicine | | 28/07/2020 |
| Corbett KS <i>et al.</i> ⁵⁹ | Nature | | 05/08/2020 |
| Wu <i>et al.</i> ⁶⁰ | The New England Journal of Medicine | | 17/02/2021 |
| Estudos clínicos | | | |
| Fase | Autores | Revista/Repositório | Data |
| I | Jackson LA <i>et al.</i> ⁶¹ | The New England Journal of Medicine | 14/07/2020 |
| I | Anderson EJ <i>et al.</i> ⁶² | The New England Journal of Medicine | 29/09/2020 |
| I | Widge AT <i>et al.</i> ⁶³ | The New England Journal of Medicine | 03/12/2020 |
| III | Baden LR <i>et al.</i> ⁶⁴ | The New England Journal of Medicine | 30/12/2020 |
| III | Edara VV <i>et al.</i> ⁶⁵ | medRxiv (Preprint) | 05/02/2021 |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | |
| Não | | | |
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa Covax Facility? | | | |
| Sim | | | |

| | | | |
|--|----------------------------------|--|--|
| 4 | Pfizer Inc. BioNTech SE | EUA/Alemanha  | |
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | | |
| Pfizer Inc., BioNTech SE, Fosun Pharma, Rentschler Biopharma | | | |
| Nome da vacina | Plataforma tecnológica | Fase de desenvolvimento | |
| BNT162, BNT162b2, COMIRNATY®, Tozinameran® | Ácido Nucleico (RNA) | Fase IV | |
| Ensaio clínicos no Brasil | | | |

| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>Unidades Federativas</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
|---|--|---|---------------------------|------------------------------|---------------------|--------------------------------|
| II/III | NCT04368728 | BA, SP | 2 | 21 dias | > 12 anos | 3.100 |
| Ensaio clínico no mundo | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>País</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| IV | NCT04760132 | Dinamarca | 2 | N/I | > 18 anos | 10.000 |
| IV | ISRCTN61884303 | Grécia | 2 | 21 dias | 18 a 69 anos | 450 |
| IV | Eudra 2021-000412-28 | Bélgica | 2 | N/I | > 18 anos | 80 |
| III | NCT04713553 | N/I | 2 | 21 dias | 18 a 55 anos | 1.280 |
| II/III | NCT04754594 | EUA | 2 | 21 dias | > 18 anos | 4.000 |
| II/III | NCT04368728 | EUA, Argentina, Alemanha, África do Sul, Brasil e Turquia | 2 | 21 dias | > 12 anos | 43.998 |
| II | NCT04761822 | EUA | 2 | 21 dias | 18 a 69 anos | 3.400 |
| II | ISRCTN69254139 | Reino Unido | 2 | Variados: 28 dias ou 84 dias | ≥ 50 anos | 820 |
| II | NCT04649021 | China | 2 | 21 dias | 18 a 85 anos | 960 |
| I/II | NCT04588480 | Japão | 1 ou 2 | 21 dias | 20 a 85 anos | 160 |
| I/II | NCT04380701 EudraCT 2020-001038-36 NCT04537949 EudraCT 2020-003267-26 | Alemanha | 1 | N/A | 18 a 85 anos | 456 e 120 |
| I | NCT04523571 ChiCTR2000034825 | China | 1 ou 2 | 21 dias | 18 e 85 anos | 144 |
| Status regulatório no Brasil | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial</u> | | | <u>Registro sanitário</u> | | | |
| Não solicitado | | | Registrada em 23/02/2021 | | | |
| Status regulatório no mundo | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial/ou registro sanitário</u> | | | | | | |
| Albânia, Arábia Saudita, Argentina, Austrália, Áustria, Bahrein, Bélgica, Bulgária, Canadá, Catar, Colômbia, Costa Rica, Chile, Chipre, Croácia, Emirados Árabes Unidos, Equador, EUA, Groenlândia, Hong Kong, Ilhas Faroé, Iraque, Islândia, Israel, Jordânia, Kuwait, Líbano, Malásia, México, Noruega, Omã, Panamá, Paquistão, Reino Unido, Sérvia, Singapura, Suíça e União Europeia, além de pré-qualificação da OMS | | | | | | |

| Publicações científicas | | | |
|---|------------------------------------|---|------------|
| Estudos não-clínicos | | | |
| Autores | Revista / Repositório | Data | |
| Vogel et al. ⁶⁶ | bioRxiv (preprint) | 08/09/2020 | |
| Xie et al. ⁶⁷ | bioRxiv (preprint) | 27/01/2021 | |
| Vogel et al. ⁶⁸ | Nature | 01/02/2021 | |
| Xie et al. ⁶⁹ | BioRxiv (preprint) | 07/01/2021 | |
| Xie et al. ⁷⁰ | Nature | 08/02/2021 | |
| Liu et al. ⁷¹ | Nature | 17/02/2021 | |
| Muik et al. ⁷² | bioRxiv (preprint) | 19/01/2021 | |
| Estudos clínicos | | | |
| Fase | Autores | Revista / Repositório | Data |
| I/II | Mulligan et al. ⁷³ | medRxiv (preprint) | 01/07/2020 |
| I/II | Sahin et al. ⁷⁴ | medRxiv (preprint) | 20/07/2020 |
| I/II | Mulligan et al. ⁷⁵ | Nature | 12/08/2020 |
| I | Walsh et al. ⁷⁶ | medRxiv (preprint) | 28/08/2020 |
| I/II | Sahin et al. ⁷⁷ | Nature | 30/09/2020 |
| I | Walsh et al. ⁷⁸ | The New England Journal of Medicine | 14/10/2020 |
| II/III | Polack et al. ⁷⁹ | The New England Journal of Medicine | 10/12/2020 |
| I/II | Sahin et al. ⁸⁰ | medRxiv (preprint) | 11/12/2020 |
| I/II | Mulligan et al. ⁸¹ | Nature | 19/01/2021 |
| IV | Chodick et al. ⁸² | medRxiv (preprint) | 29/01/2021 |
| III | Muik et al. ⁸³ | Science | 29/01/2021 |
| IV | Amit et al. ⁸⁴ | The Lancet | 18/02/2021 |
| IV | Dagan et al. ⁸⁵ | The New England Journal of Medicine | 24/02/2021 |
| IV | Vasileiou et al. ⁵² | SSRN (preprint) | 19/02/2021 |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | |
| Não | | | |
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa Covax Facility? | | | |
| Sim | | | |

| | | | | | | |
|--|---|--|--|--------------------------------|---------------------|--------------------------------|
| 5 | Sinopharm Beijing | | China  | | | |
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | | | | | |
| China National Pharmaceutical Group Co., Ltd. (CNPGC) Sinopharm Group Co. Ltd., Beijing Institute of Biological Products, Wuhan Institute of Biological Products co., LTD. | | | | | | |
| Nome da vacina | | Plataforma tecnológica | | Fase de desenvolvimento | | |
| BBIBP-CorV | | Vírus inativado | | Fase III | | |
| Ensaio clínico no Brasil | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>Unidades Federativas</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| Não há | | | | | | |
| Ensaio clínico no mundo | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>País</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| III | NCT04510207 ChiCTR2000034780 | Emirados Árabes, Egito, Bahrein e Jordânia | 2 | 21 dias | > 18 anos | 45.000 |
| III | NCT04560881 | Argentina | 2 | 21 dias | 18 a 85 anos | 3.000 |
| III | NCT04612972 | Peru | 2 | N/I | 18 a 60 anos | 6.000 |
| I/II | ChiCTR2000032459 | China | 2 | N/I | > 3 anos | 2.104 |
| I/II | ChiCTR2000031809 | China | 2 | N/I | > 6 anos | 1.456 |
| Status regulatório no Brasil | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial</u> | | | <u>Registro sanitário</u> | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Status regulatório no mundo | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial e/ou registro sanitário</u> | | | | | | |
| Argentina, Bahrein, Bielorrússia, Camboja, China, Egito, Emirados Árabes Unidos, Guiana, Hungria, Iraque, Jordânia, Laos, Macau, Marrocos, Nepal, Paquistão, Peru, República da Sérvia, República das Seicheles, República do Zimbábue, Senegal e Venezuela. | | | | | | |
| Publicações científicas | | | | | | |

| Estudos não-clínicos | | | |
|---|------------------------------------|----------------------------|------------|
| Autores | Revista/Repositório | Data | |
| Wang, <i>et al.</i> ⁸⁶ | Cell | 06/06/2020 | |
| Huang, <i>et al.</i> ⁸⁷ | bioRxiv (preprint) | 02/02/2021 | |
| Estudos clínicos | | | |
| Fase | Autores | Revista/Repositório | Data |
| I/II | Xia, <i>et al.</i> ⁸⁸ | The Lancet | 15/10/2020 |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | |
| Não | | | |
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa Covax Facility? | | | |
| Não | | | |

| 6 | Sinopharm Wuhan | | China  | | | |
|--|---|--|---|-------------------------|--------------|-------------------------|
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | | | | | |
| China National Pharmaceutical Group Co., Ltd. (CNPGC) Sinopharm Group Co. Ltd., Wuhan Institute of Biological Products, Beijing Institute of Biological Products Co., Ltd. | | | | | | |
| Nome da vacina | Plataforma tecnológica | | | Fase de desenvolvimento | | |
| Informação não encontrada | Vírus inativado | | | Fase III | | |
| Ensaio clínico no Brasil | | | | | | |
| Fase | Registro | Unidades Federativas | Número de doses | Intervalo entre doses | Faixa etária | Número de participantes |
| Não há | | | | | | |
| Ensaio clínico no mundo | | | | | | |
| Fase | Registro | País | Número de doses | Intervalo entre doses | Faixa etária | Número de participantes |
| III | NCT04510207 ChiCTR2000034780 | Emirados Árabes, Egito, Bahrein e Jordânia | 2 | 21 dias | > 18 anos | 45.000 |
| III | ChiCTR2000039000 | Marrocos | 2 | 2 doses | > 18 anos | 600 |
| III | NCT04612972 | Peru | 2 | 2 doses | 18 a 60 anos | 6.000 |

| | | | | | | |
|--|--|--------------------------|----------------------------|---------|------------|------|
| I/II | ChiCTR2000031809 ChiCTR2000032459 | China | 2 | 2 doses | > 6 anos | 2104 |
| Status regulatório no Brasil | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial</u> | | | <u>Registro sanitário</u> | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Status regulatório no mundo | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial e/ou registro sanitário</u> | | | | | | |
| China, Emirados Árabes Unidos | | | | | | |
| Publicações científicas | | | | | | |
| Estudos não-clínicos | | | | | | |
| Autores | | Revista / Repositório | | Data | | |
| Não encontrado | | | | | | |
| Estudos clínicos | | | | | | |
| Fase | Autores | | Revista/Repositório | | Data | |
| I/II | Xia <i>et al.</i> ⁸⁹ | | The Lancet | | 13/08/2020 | |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | | | | |
| Não | | | | | | |
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa Covax Facility? | | | | | | |
| Não | | | | | | |

| | | | | | | |
|---|---|--|---|--------------------------------|---------------------|--------------------------------|
| 7 | Janssen Pharmaceutical Companies | | Bélgica  | | | |
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | | | | | |
| Janssen Pharmaceutical Companies Johnson & Johnson, Beth Israel Deaconess Medical Center, Emergent BioSolutions, Catalent, Biological E, Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA) | | | | | | |
| Nome da vacina | | Plataforma tecnológica | | Fase de desenvolvimento | | |
| Ad26.COV2.S / JNJ-78436735 / Ad26COVS1 / VAC31518 | | Vacina baseada em vetor viral não replicante | | Fase III | | |
| Ensaio clínico no Brasil | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>Unidades Federativas</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| III | NCT04505722 | BA, DF, MG, MT, PA, PR, RJ, RN, RS, SC, SP, | 1 | N/A | > 18 anos | 44.325 |
| II | NCT04765384 | MG, SP, RN, RS e RJ | 2 | 57 dias | 18 a 45 anos | 400 |

| Ensaio clínico no mundo | | | | | | |
|--|---|--|---------------------------|-----------------------|--------------|-------------------------|
| Fase | Registro | País | Número de doses | Intervalo entre doses | Faixa etária | Número de participantes |
| III | PACTR202102855526180 | África do Sul | 1 | N/A | 18 a 99 anos | 500.000 |
| III | NCT04614948 ISRCTN14722499 | Estados Unidos, Bélgica, Colômbia, França, Alemanha, África do Sul, Filipinas, Espanha e Reino Unido | 2 | 57 dias | > 18 anos | 30.000 |
| III | NCT04505722 | Estados Unidos, Argentina, Chile, Colômbia, México, Peru e África do Sul | 1 | N/A | > 18 anos | 44.325 |
| II | NCT04765384 | EUA, África do Sul, Espanha, Reino Unido, Finlândia, Canadá, Austrália e Brasil | 2 | 57 dias | 18 a 45 anos | 400 |
| I/IIa | NCT04436276 EudraCT 2020-001483-28 | Estados Unidos, Bélgica | 1 ou 2 | 57 dias | > 18 anos | 1.045 |
| IIa | NCT04535453 EudraCT 2020-002584-63 | Alemanha, Holanda, Espanha | 1 ou 2 | 57 dias | > 12 anos | 1.210 |
| I | NCT04509947 | Japão | 2 | 57 dias | > 20 anos | 250 |
| Status regulatório no Brasil | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial</u> | | | <u>Registro sanitário</u> | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Status regulatório no mundo | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial e/ou registro sanitário</u> | | | | | | |
| África do Sul, Bahrein, Canadá, Estados Unidos da América, São Vicente e Granadinas e Austrália. | | | | | | |
| Publicações científicas | | | | | | |
| Estudos não-clínicos | | | | | | |
| Autores | | Revista / Repositório | | Data | | |
| Mercado <i>et al.</i> ⁹⁰ | | Nature | | 30/07/2020 | | |
| Tostanoski <i>et al.</i> ⁹¹ | | Nature | | 03/09/2020 | | |
| Bos <i>et al.</i> ⁹² | | Nature | | 28/09/2020 | | |
| Solfrosi <i>et al.</i> ⁹³ | | bioRxiv (Preprint) | | 04/01/2021 | | |

| Lubbe <i>et al.</i> ⁹⁴ | bioRxiv (Preprint) | 08/01/2021 | |
|---|------------------------------------|---|------------|
| He <i>et al.</i> ⁹⁵ | bioRxiv (Preprint) | 27/01/2021 | |
| Roosendaal <i>et al.</i> ⁹⁶ | bioRxiv (Preprint) | 30/01/2021 | |
| Estudos clínicos | | | |
| Fase | Autores | Revista / Repositório | Data |
| I/II | Sadoff <i>et al.</i> ⁹⁷ | medRxiv (Preprint) | 25/09/2020 |
| I/IIa | Sadoff <i>et al.</i> ⁹⁸ | The New England Journal of Medicine | 13/01/2021 |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | |
| Não | | | |
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa Covax Facility? | | | |
| Sim | | | |

| 8 | CanSino Biological Inc. | China  | | | | |
|--|--|--|-----------------|-------------------------|--------------|-------------------------|
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | | | | | |
| CanSino Biological Inc., Beijim Institute of Biotechnology, Academy of Military Medical Sciences (PLA) | | | | | | |
| Nome da vacina | Plataforma tecnológica | | | Fase de desenvolvimento | | |
| Ad5-nCoV (CTCovid-19/ Convidencia™) | Vacina baseada em vetor viral não replicante | | | Fase III | | |
| Ensaio clínico no Brasil | | | | | | |
| Fase | Registro | Unidades Federativas | Número de doses | Intervalo entre doses | Faixa etária | Número de participantes |
| Não há | | | | | | |
| Ensaio clínico no mundo | | | | | | |
| Fase | Registro | País | Número de doses | Intervalo entre doses | Faixa etária | Número de participantes |
| III | NCT04526990 | Argentina, Chile, México, Paquistão e Rússia | 2 | 28 dias | > 18 anos | 40.000 |
| III | NCT04540419 | Rússia | 1 | N/A | 18 a 85 anos | 500 |

| | | | | | | |
|--|---|---------------------------------------|---------------------------|---------------|--------------|----------------------------|
| II | NCT04341389 ChiCTR2000031781 | China | 1 | N/A | 18 a 60 anos | 508 |
| I/II | NCT04398147 | Canadá | 1 a 2 | 28 dias | 18 a 85 anos | Fase I: 96 Fase II: 600 |
| II | NCT04566770 | China | 2 | 28 dias | > 6 anos | 481 |
| I | NCT04313127 ChiCTR2000030906 | China | 1 | N/A | 18 a 60 anos | 108 |
| I | NCT04568811 | China | Dose de reforço | N/A | 18 a 60 anos | 89 |
| I | NCT04552366 | China | 2 | 28 ou 56 dias | > 18 anos | 149 |
| Status regulatório no Brasil | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial</u> | | | <u>Registro sanitário</u> | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Status regulatório no mundo | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial/ou Registros sanitário</u> | | | | | | |
| China, México e Paquistão | | | | | | |
| Publicações científicas | | | | | | |
| Estudos não-clínicos | | | | | | |
| Autores | | Revista / Repositório | | Data | | |
| Wu S <i>et al.</i> ⁹⁹ | | Nature Communications | | 13/08/2021 | | |
| Estudos clínicos | | | | | | |
| Fase | Autores | Revista / Repositório | | Data | | |
| I | Zhu FC <i>et al.</i> ¹⁰⁰ | The Lancet | | 22/05/2020 | | |
| II | Zhu FC <i>et al.</i> ¹⁰¹ | The Lancet | | 20/07/2020 | | |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | | | | |
| Não | | | | | | |
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa Covax Facility? | | | | | | |
| Não | | | | | | |

| | | |
|---------------------------------------|--|---|
| 9 | The Gamaleya National Center of Epidemiology and Microbiology | Federação Russa  |
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | |

| | | | | | | |
|--|--|--|---------------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| The Gamaleya National Center of Epidemiology and Microbiology; Health Ministry of the Russian Federation, Landsteiner Scientific, Dr. Reddy's Laboratories, LAXISAM, Trinity Pharmaceuticals, Biogeneric Pharma, União Química | | | | | | |
| Nome da vacina | | Plataforma tecnológica | | | Fase de desenvolvimento | |
| "Sputnik V" / Gam-Covid-Vac / Gam-Covid-Vac-Lyo | | Vacina baseada em vetor viral não replicante | | | Fase III | |
| Ensaio clínico no Brasil | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>Unidades Federativas</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| Não há | | | | | | |
| Ensaio clínico no mundo | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>País</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| III | NCT04741061 | Rússia | 1 | N/A | 18 a 111 anos | 6.000 |
| III | NCT04642339 | Venezuela | 2 | 21 dias | > 18 anos | 2.000 |
| III | NCT04656613 | Emirados Árabes Unidos | 2 | 21 dias | > 18 anos | 1.000 |
| III | NCT04530396 | Rússia | 2 | 21 dias | > 18 anos | 33.758 |
| III | NCT04564716 | Bielorrússia | 2 | 21 dias | > 18 anos | 100 |
| II/III | NCT04640233 CTRI/2020/11/029234 | Índia | 2 | 21 dias | > 18 anos | 1.600 |
| II | NCT04587219 | Rússia | 2 | 21 dias | > 60 anos | 110 |
| II | NCT04686773 | Azerbaijão | 2 | 28 dias | > 18 anos | 100 |
| I/II | NCT04437875 NCT04436471 | Rússia | 1/2 | 21 dias | 18 a 60 anos | 38 |
| I/II | NCT04684446 | N/I | 2 | 28 dias | > 18 anos | 100 |
| I/II | NCT04760730 | N/I | 2 | 28 dias | 18 a 100 anos | 100 |
| I/II | NCT04713488 | Rússia | 1 | N/A | > 18 anos | 110 |
| Status regulatório no Brasil | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial</u> | | | <u>Registro sanitário</u> | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Status regulatório no mundo | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial/ou registro sanitário</u> | | | | | | |
| Argélia, Argentina, Bielorrússia, Bolívia, Cisjordânia, Emirados Árabes, Guiné, Hungria, Irã, Palestina, Paquistão, Paraguai, Rússia, Sérvia, Turcomenistão, Venezuela | | | | | | |
| Publicações científicas | | | | | | |

| Estudos não-clínicos | | | |
|---|--------------------------------------|------------------------------------|------------|
| Autores | Revista / Repositório | | Data |
| Não encontrado | | | |
| Estudos clínicos | | | |
| Fase | Autores | Revista / Repositório | Data |
| I | Lugonov <i>et al.</i> ¹⁰² | The Lancet | 04/09/2020 |
| IV | Pagotto <i>et al.</i> ¹⁰³ | medRxiv (preprint) | 05/02/2021 |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | |
| Sim, para a União Química | | | |
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa Covax Facility? | | | |
| Não | | | |

| 10 | Novavax | | Estados Unidos da América  | | | |
|--|--|-------------------------------------|---|-----------------------|--------------|-------------------------|
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | | | | | |
| Novavax Inc., Emergent Biosolutions Inc., Takeda Pharmaceutical Company, Coalition of Epidemic Preparedness Innovations (CEPI), FUJIFILM Diosynth Biotechnologies, Serum Institute of India, Gavi, Bill & Melinda Gates Foundation | | | | | | |
| Nome da vacina | Plataforma tecnológica | | Fase de desenvolvimento | | | |
| NVX-CoV2373/ COVOVAX | Vacina baseada em subunidade proteica | | Fase III | | | |
| Ensaio clínico no Brasil | | | | | | |
| Fase | Registro | Unidades Federativas | Número de doses | Intervalo entre doses | Faixa etária | Número de participantes |
| Não há | | | | | | |
| Ensaio clínico no mundo | | | | | | |
| Fase | Registro | País | Número de doses | Intervalo entre doses | Faixa etária | Número de participantes |
| III | NCT04583995 EudraCT2020-004123-16 | Reino Unido | 2 | 21 dias | 18 a 84 anos | 15.000 |
| III | NCT04611802 | Estados Unidos, México e Porto Rico | 2 | 21 dias | ≥ 18 anos | 30.000 |
| II | NCT04533399 | África do Sul | 2 | 21 dias | 18 a 84 anos | 4.400 |
| I/II | NCT04712110 | Japão | 2 | 21 dias | ≥ 20 anos | 200 |

| | | | | | | |
|--|------------------------------|---------------------------------------|---|---------|--------------|-------|
| I/II | NCT04368988 | Estados Unidos e Austrália | 1 ou 2 | 21 dias | 18 a 84 anos | 1.419 |
| Status regulatório no Brasil | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial</u> | | | <u>Registro sanitário</u> | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Status regulatório no mundo | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial/ou registro sanitário</u> | | | | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Publicações científicas | | | | | | |
| Estudos não-clínicos | | | | | | |
| Autores | | Revista / Repositório | | | Data | |
| Tian et al. ¹⁰⁴ | | bioRxiv (Preprint) | | | 30/07/2020 | |
| Guebre-Xabier et al. ¹⁰⁵ | | bioRxiv (Preprint) | | | 19/08/2020 | |
| Bangaru et al. ¹⁰⁶ | | Science | | | 20/10/2020 | |
| Guebre-Xabier et al. ¹⁰⁷ | | Vaccine | | | 23/10/2020 | |
| Tian et al. ¹⁰⁸ | | Nature communications | | | 13/01/2021 | |
| Gorman et al. ¹⁰⁹ | | bioRxiv (preprint) | | | 05/02/2021 | |
| Estudos clínicos | | | | | | |
| Fase | Autores | | Revista / Repositório | | Data | |
| I/II | Keech, et al. ¹¹⁰ | | medRxiv (Preprint) | | 06/08/2020 | |
| I/II | Keech, et al. ¹¹¹ | | New England Journal of Medicine | | 02/09/2020 | |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | | | | |
| Não | | | | | | |
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa Covax Facility? | | | | | | |
| Sim | | | | | | |

| | | |
|---------------------------------------|---|---|
| 11 | Bharat Biotech International Ltd | Índia  |
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | |

| Bharat Biotech International Ltd, Indian Council of Medical Research (ICMR)/National Institute of Virology (NIV), Virovax LLC | | | | | | |
|---|--|--|---------------------------|------------------------------|-------------------------|--------------------------------|
| Nome da vacina | | Plataforma tecnológica | | | Fase de desenvolvimento | |
| Covaxin/ BBV152 (A, B, C e D) | | Vírus inativado | | | III | |
| Ensaio clínico no Brasil | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>Unidades Federativas</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| Não há | | | | | | |
| Ensaio clínico no mundo | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>País</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| III | NCT04641481 CTRI/2020/11/028976 | Índia | 2 | 28 dias | > 18 anos | 25.800 |
| I/II | CTRI/2020/09/027674 | Índia | 2 | 14 dias | 12 a 65 anos | 124 |
| I/II | NCT04471519 CTRI/2020/07/026300 | Índia | 2 | 14 dias | 18 a 55 | 755 |
| Status regulatório no Brasil | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial</u> | | | <u>Registro sanitário</u> | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Status regulatório no mundo | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial e/ou registro sanitário</u> | | | | | | |
| Índia, Irã, Zimbábue. | | | | | | |
| Publicações científicas | | | | | | |
| Estudos não-clínicos | | | | | | |
| Autores | | Revista / Repositório | | | Data | |
| Yadav <i>et al.</i> ¹¹² | | Research Square (preprint) | | | 10/09/2020 | |
| Ganneru <i>et al.</i> ¹¹³ | | bioRxiv (preprint) | | | 12/09/2020 | |
| Sapkal <i>et al.</i> ¹¹⁴ | | bioRxiv (preprint) | | | 27/01/2021 | |
| Mohandas <i>et al.</i> ¹¹⁵ | | iScience | | | 19/02/2021 | |
| Estudos clínicos | | | | | | |
| Fase | Autores | | Revista / Repositório | | Data | |

| | | | |
|--|-----------------------------------|------------------------------------|------------|
| I | Ella <i>et al.</i> ¹¹⁶ | medRxiv (preprint) | 15/12/2020 |
| II | Ella <i>et al.</i> ¹¹⁷ | medRxiv (preprint) | 22/12/2020 |
| I | Ella <i>et al.</i> ¹¹⁸ | The Lancet | 21/01/2021 |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | |
| Não | | | |
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa Covax Facility? | | | |
| Não | | | |

| | | | | | | |
|---|-----------------------------|--|--|--------------------------------|---------------------|--------------------------------|
| 12 | Medicago Inc. | | Canadá  | | | |
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | | | | | |
| Medicago Inc.; GSK | | | | | | |
| Nome da vacina | | Plataforma tecnológica | | Fase de desenvolvimento | | |
| CoVLP | | Vacina de partículas semelhantes a vírus (VLP) | | II/III | | |
| Ensaio clínico no Brasil | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>Unidades Federativas</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| Não há | | | | | | |
| Ensaio clínico no mundo | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>País</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| II/III | NCT04636697 | Canadá, EUA | 2 | 21 dias | > 18 anos | 30.918 |
| II | NCT04662697 | EUA | 2 | 21 dias | > 18 anos | 30.918 |
| I | NCT04450004 | Canadá | 2 | 21 dias | > 18 anos | 180 |
| Status regulatório no Brasil | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial</u> | | | <u>Registro sanitário</u> | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Status regulatório no mundo | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial/ou registro sanitário</u> | | | | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Publicações científicas | | | | | | |
| Estudos não-clínicos | | | | | | |

| | | | |
|--|---------|------------------------------------|------------|
| Autores | | Revista / Repositório | Data |
| Ward et al ¹¹⁹ | | medRxiv (Preprint) | 06/11/2020 |
| Estudos clínicos | | | |
| Fase | Autores | Revista / Repositório | Data |
| Não encontrado | | | |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | |
| Não | | | |
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa Covax Facility? | | | |
| Não | | | |

| | | | | | | |
|--|---|-------------------------------|---|--------------------------------|---------------------|--------------------------------|
| 13 | AnGes, Inc. | | Japão  | | | |
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | | | | | |
| AnGes, Inc, Osaka University, Takara Bio | | | | | | |
| Nome da vacina | | Plataforma tecnológica | | Fase de desenvolvimento | | |
| AG0302-Covid19 | | Ácido Nucleico (DNA) | | Fase II/III | | |
| Ensaio clínicos no Brasil | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>Unidades Federativas</u> | Número de doses | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| Não há | | | | | | |
| Ensaio clínicos no mundo | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>País</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| II/III | NCT04655625 JPRN- iRCT2051200088 | Japão | 2 | 14 ou 28 dias | > 18 anos | 500 |
| I/II | NCT04527081 | Japão | 2 a 3 | 14 ou 28 dias | 20 a 65 anos | 30 |
| I/II | iRCT2051200085 | Japão | N/I | N/I | 20 a 75 anos | 30 |
| Status regulatório no Brasil | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial</u> | | | <u>Registro sanitário</u> | | | |
| Não solicitado | | | | | | |

| Status regulatório no mundo | | | |
|--|------------------------------------|-----------------------|------------|
| <u>Autorização para uso emergencial e/ou Registros sanitário</u> | | | |
| Não solicitado | | | |
| Publicações científicas | | | |
| Estudos não-clínicos | | | |
| Autores | Revista / Repositório | | Data |
| Nishikawa T et al. ¹²⁰ | bioRxiv (Preprint) | | 14/01/2021 |
| Estudos clínicos | | | |
| Fase | Autores | Revista / Repositório | Data |
| Não encontrado | | | |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | |
| Não | | | |
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa Covax Facility? | | | |
| Não | | | |

| 14 | Inovio Pharmaceuticals | Estados Unidos da América  | | | | |
|--|----------------------------------|--|-------------------------|-----------------------|--------------|-------------------------|
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | | | | | |
| Inovio Pharmaceutical, Beijing Advaccine Biotechnology, VGXI Inc., Richter-Helm BioLogics, Ology Bioservices | | | | | | |
| Nome da vacina | Plataforma tecnológica | | Fase de desenvolvimento | | | |
| INO-4800 | Ácido nucleico (DNA) | | II/III | | | |
| Ensaio clínico no Brasil | | | | | | |
| Fase | Registro | Unidades Federativas | Número de doses | Intervalo entre doses | Faixa etária | Número de participantes |
| Não há | | | | | | |
| Ensaio clínico no mundo | | | | | | |
| Fase | Registro | País | Número de doses | Intervalo entre doses | Faixa etária | Número de participantes |
| II/III | NCT04642638 | Estados Unidos | 2 | 28 dias | > 18 anos | 6.578 |
| II | ChiCTR2000040146 | China | 2 | N/I | 18 a 60 anos | 640 |
| I/IIa | NCT04447781 | Coreia do Sul | 2 | 4 semanas | 19 a 64 anos | 160 |

| | | | | | | |
|--|----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|-----------|--------------|-----|
| I | ChiCTR2000038152 | China | 2 | 28 dias | 18 a 59 anos | 45 |
| I | NCT04336410 | Estados Unidos | 2 | 4 semanas | > 18 anos | 120 |
| Status regulatório no Brasil | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial</u> | | | <u>Registro sanitário</u> | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Status regulatório no mundo | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial/ou registro sanitário</u> | | | | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Publicações científicas | | | | | | |
| Estudos não-clínicos | | | | | | |
| Autores | | Revista / Repositório | | | Data | |
| Smith et al. ¹²¹ | | Nature Communications | | | 20/05/2020 | |
| Patel et al. ¹²² | | bioRxiv | | | 29/07/2020 | |
| Estudos clínicos | | | | | | |
| Fase | Autores | | Revista / Repositório | | Data | |
| I | Tebas et al. ¹²³ | | Nature | | 23/12/2020 | |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | | | | |
| Não | | | | | | |
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa Covax Facility? | | | | | | |
| Sim | | | | | | |

| | | | | | | |
|---------------------------------------|-----------------|-------------------------------|--|--------------------------------|---------------------|--------------------------------|
| 15 | CureVac AG | | Alemanha  | | | |
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | | | | | |
| CureVac AG; Wacker Chemie AG; Fareva | | | | | | |
| Nome da vacina | | Plataforma tecnológica | | Fase de desenvolvimento | | |
| CVnCoV | | Ácido Nucleico (RNA) | | II/III | | |
| Ensaio clínico no Brasil | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>Unidades Federativas</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| Não há | | | | | | |

| Ensaio clínico no mundo | | | | | | |
|---|---|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|--------------|-------------------------|
| Fase | Registro | País | Número de doses | Intervalo entre doses | Faixa etária | Número de participantes |
| III | NCT04674189 EudraCT 2020-004066-19 | Alemanha | 2 | 28 dias | > 18 anos | 2.520 |
| II/III | NCT04652102 | Alemanha | 2 | 28 dias | > 18 anos | 36.500 |
| II | NCT04515147 PER-054-20 | Peru e Panamá | 2 | 28 dias | > 18 anos | 674 |
| I | NCT04449276 | Bélgica e Alemanha | 2 | 28 dias | 18 a 60 anos | 280 |
| Status regulatório no Brasil | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial</u> | | | <u>Registro sanitário</u> | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Status regulatório no mundo | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial/ou registro sanitário</u> | | | | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Publicações científicas | | | | | | |
| Estudos não-clínicos | | | | | | |
| Autores | | Revista / Repositório | | | Data | |
| <i>Rauch, et al.</i> ¹²⁴ | | bioRxiv (Preprint) | | | 23/10/2020 | |
| <i>Rauch, et al.</i> ¹²⁵ | | bioRxiv (Preprint) | | | 23/12/2020 | |
| <i>Rauch et al.</i> ¹²⁴ | | bioRxiv (Preprint) | | | 09/02/2021 | |
| Estudos clínicos | | | | | | |
| Fase | Autores | | Revista / Repositório | | Data | |
| I | Kremsner, et al. ¹²⁶ | | medRxiv (Preprint) | | 09/11/2020 | |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | | | | |
| Não | | | | | | |
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa Covax Facility? | | | | | | |
| Sim | | | | | | |

| | | |
|----|---|--|
| 16 | Anhui Chongqing Zhifei Biological E Ltd | China  |
|----|---|--|

| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | | | | | |
|--|---|----------------------|------------------------------------|---------------------------|--------------|-------------------------|
| Anhui Chongqing Zhifei Biological E Ltd, Institute of Microbiology Chinese Academy of Sciences | | | | | | |
| Nome da vacina | Plataforma tecnológica | | | Fase de desenvolvimento | | |
| ZF2001 | Vacina baseada em subunidade proteica | | | III | | |
| Ensaio clínico no Brasil | | | | | | |
| Fase | Registro | Unidades Federativas | Número de doses | Intervalo entre doses | Faixa etária | Número de participantes |
| Não há | | | | | | |
| Ensaio clínico no mundo | | | | | | |
| Fase | Registro | País | Número de doses | Intervalo entre doses | Faixa etária | Número de participantes |
| III | NCT04646590 ChiCTR2000040153 | China | 3 | 30 e 60 dias após 1ª dose | > 18 anos | 29.000 |
| II | NCT04466085 | China | 2 ou 3 | 30 e 60 dias após 1ª dose | 18 a 59 anos | 900 |
| I/II | NCT04550351 | China | 1 | N/A | > 60 dias | 50 |
| I | NCT04445194 | China | 2 | N/I | 18 a 59 anos | 50 |
| Status regulatório no Brasil | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial</u> | | | <u>Registro sanitário</u> | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Status regulatório no mundo | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial/ou registro sanitário</u> | | | | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Publicações científicas | | | | | | |
| Estudos não clínicos | | | | | | |
| Autores | | Revista/Repositório | | | Data | |
| Não encontrado | | | | | | |
| Estudos clínicos | | | | | | |
| Fase | Autores | | Revista/Repositório | | Data | |
| I e II | Yang et al. ¹²⁷ | | medRxiv (Preprint) | | 22/12/2020 | |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | | | | |
| Não | | | | | | |
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa Covax Facility? | | | | | | |
| Não | | | | | | |

| | | | | | | |
|---|---|-------------------------------|--|--------------------------------|---------------------|--------------------------------|
| 17 | Research Institute for Biological Safety Problems (RIBSP) | | Cazaquistão  | | | |
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | | | | | |
| Research Institute for Biological Safety Problems, National Scientific Center for Phthisiopulmonology of the Republic of Kazakhstan | | | | | | |
| Nome da vacina | | Plataforma tecnológica | | Fase de desenvolvimento | | |
| QAZCovid-IN®-Covid-19 | | Vírus inativado | | II/III | | |
| Ensaio clínico no Brasil | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>Unidades Federativas</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| Não há | | | | | | |
| Ensaio clínico no mundo | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>País</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| III | NCT04691908 | Cazaquistão | 2 | 21 dias | > 18 anos | 3.000 |
| I/II | NCT04530357 | Cazaquistão | 1 e 2 | 21 dias | > 18 anos | 244 |
| Status regulatório no Brasil | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial</u> | | | <u>Registro sanitário</u> | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Status regulatório no mundo | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial e/ou registro sanitário</u> | | | | | | |
| Cazaquistão | | | | | | |
| Publicações científicas | | | | | | |
| Estudos não-clínicos | | | | | | |
| Autores | | Revista / Repositório | | | Data | |
| Não encontrado | | | | | | |
| Estudos clínicos | | | | | | |
| Fase | Autores | | Revista / Repositório | | Data | |
| Não encontrado | | | | | | |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | | | | |
| Não | | | | | | |

| |
|---|
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa <i>Covax Facility</i>? |
| Não |

| | | | | | | |
|--|--|---|---------------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 18 | Chinese Academy of Medical Sciences | China  | | | | |
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | | | | | |
| Chinese Academy of Medical Sciences, West China Second University Hospital, Yunnan Center for Disease Control and Prevention | | | | | | |
| Nome da vacina | | Plataforma tecnológica | | | Fase de desenvolvimento | |
| Informação não encontrada | | Vírus inativado | | | Fase III | |
| Ensaio clínico no Brasil | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>Unidades Federativas</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| III | NCT04659239 | SP | 2 | 14 dias | > 18 anos | 34.020 |
| Ensaio clínico no mundo | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>País</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| III | NCT04659239 | Brasil e Malásia | 2 | 14 dias | > 18 anos | 34.020 |
| Ib/IIb | NCT04470609 | China | 2 | 28 dias | > 60 anos | 471 |
| Ia/IIa | NCT04412538 | China | 2 | 14 ou 28 dias | 18 a 59 anos | 942 |
| Status regulatório no Brasil | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial</u> | | | <u>Registro sanitário</u> | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Status regulatório no mundo | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial / Registro sanitário definitivo</u> | | | | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Publicações científicas | | | | | | |
| Estudos não-clínicos | | | | | | |
| Autores | | Revista / Repositório | | | Data | |
| Não encontrado | | | | | | |
| Estudos clínicos | | | | | | |
| Fase | Autores | | Revista / Repositório | | Data | |

| | | | |
|---|-----------------------------------|--|------------|
| I | Pu J <i>et al</i> ¹²⁸ | MedRxiv (Preprint) | 06/10/2020 |
| II | Che Y <i>et al</i> ¹²⁹ | Clinical Infectious Diseases | 09/11/2020 |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | |
| Não | | | |
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa <i>Covax Facility</i>? | | | |
| Não | | | |

| | | | | | | |
|--|--|--|---|--------------------------------|---------------------|--------------------------------|
| 19 | Clover Biopharmaceuticals AUS Pty Ltd | | China  | | | |
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | | | | | |
| Clover Biopharmaceuticals AUS Pty Ltd , GlaxoSmithKline (GSK), Dynavax, Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI) | | | | | | |
| Nome da vacina | | Plataforma tecnológica | | Fase de desenvolvimento | | |
| SCB-2019 | | Vacina baseada em subunidade proteica | | II/III | | |
| Ensaio clínico no Brasil | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>Unidades Federativas</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| II/III | NCT04672395 | RJ, RN, RS | 2 | 21 dias | > 18 anos | 7.300 |
| Ensaio clínico no mundo | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>País</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| II/III | NCT04672395 | Bélgica, Brasil, Colômbia, República Dominicana, Alemanha, Nepal, Panamá, Filipinas, Polônia e África do Sul | 2 | 21 dias | > 18 anos | 22.000 |
| I | NCT04405908 | Austrália | 2 | 21 dias | 18 a 75 anos | 150 |
| Status regulatório no Brasil | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial</u> | | | <u>Registro sanitário</u> | | | |
| Não solicitado | | | | | | |
| Status regulatório no mundo | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial e/ou registro sanitário</u> | | | | | | |
| Não solicitado | | | | | | |

| Publicações científicas | | | |
|---|--------------------------------|----------------------------|------------|
| Estudos não-clínicos | | | |
| Autores | | Revista / Repositório | Data |
| Liang et al. ¹³⁰ | | bioRxiv | 24/09/2020 |
| Estudos clínicos | | | |
| Fase | Autores | Revista / Repositório | Data |
| I | Richmond et al. ¹³¹ | medRxiv | 04/12/2020 |
| I | Richmond et al. ¹³² | The Lancet | 29/01/2021 |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | |
| Não | | | |
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa Covax Facility? | | | |
| Sim | | | |

| 20 | COVAXX / United Biomedical Inc., Asia | | Taiwan  | | | |
|--|--|----------------------|--|-------------------------|--------------|-------------------------|
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | | | | | |
| United Biomedical Inc., Asia, Covaxx COVAXX, Ministry of Health and Welfare Taiwan/University of Nebraska Medical Center (UNMC)/ Diagnósticos da América SA (DASA), Aurobindo Pharma | | | | | | |
| Nome da vacina | Plataforma tecnológica | | | Fase de desenvolvimento | | |
| UB-612 | Vacina de partículas semelhantes a vírus (VLP) | | | II/III | | |
| Ensaio clínico no Brasil | | | | | | |
| Fase | Registro | Unidades Federativas | Número de doses | Intervalo entre doses | Faixa etária | Número de participantes |
| Não há | | | | | | |
| Ensaio clínico no mundo | | | | | | |
| Fase | Registro | País | Número de doses | Intervalo entre doses | Faixa etária | Número de participantes |
| II/III | NCT04683224 | Não informado | 2 | 28 dias | > 18 anos | 7.320 |
| I | NCT04545749 | Taiwan | 1 | N/A | 20 a 55 anos | 60 |
| Status regulatório no Brasil | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial</u> | | | <u>Registro sanitário</u> | | | |
| Não solicitado | | | | | | |

| Status regulatório no mundo | | | |
|---|------------------------------------|-----------------------|------------|
| <u>Autorização para uso emergencial/ou registro sanitário</u> | | | |
| Não solicitado | | | |
| Publicações científicas | | | |
| Estudos não-clínicos | | | |
| Autores | Revista / Repositório | | Data |
| Guirakhoo <i>et al.</i> ¹³³ | bioRxiv (preprint) | | 30/11/2020 |
| Estudos clínicos | | | |
| Fase | Autores | Revista / Repositório | Data |
| Não encontrado | | | |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | |
| Não | | | |
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa Covax Facility? | | | |
| Não | | | |

| 21 | Zydus Cadila Cadila Healthcare Ltd. | | Índia  | | | |
|--|---------------------------------------|----------------------|--|-------------------------|--------------|-------------------------|
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | | | | | |
| Zydus Cadila Cadila Healthcare Ltd., The Department of Biotechnology Government of India | | | | | | |
| Nome da vacina | Plataforma tecnológica | | | Fase de desenvolvimento | | |
| Novel Corona Virus-2019-nCov; ZyCov-D | Ácido Nucleico (DNA) | | | III | | |
| Ensaio clínico no Brasil | | | | | | |
| Fase | Registro | Unidades Federativas | Número de doses | Intervalo entre doses | Faixa etária | Número de participantes |
| Não há | | | | | | |
| Ensaio clínico no mundo | | | | | | |
| Fase | Registro | País | Número de doses | Intervalo entre doses | Faixa etária | Número de participantes |
| III | CTRI 2021/01/030416 | Índia | 3 | 28 dias | ≥ 12 anos | 28.216 |
| I/II | CTRI 2020/07/026352 | Índia | 2 a 3 | 28 dias | 18 a 55 anos | 1.048 |

| Status regulatório no Brasil | | | |
|---|---------|---------------------------|------------|
| <u>Autorização para uso emergencial</u> | | <u>Registro sanitário</u> | |
| Não solicitado | | | |
| Status regulatório no mundo | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial/ou registro sanitário</u> | | | |
| Não solicitado | | | |
| Publicações científicas | | | |
| Estudos não-clínicos | | | |
| Autores | | Revista / Repositório | Data |
| Dey et al. ¹³⁴ | | BioRxiv | 26/01/2021 |
| Yadav et al. ¹³⁵ | | BioRxiv | 03/02/2021 |
| Estudos clínicos | | | |
| Fase | Autores | Revista / Repositório | Data |
| Não encontrado | | | |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | |
| Não | | | |
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa <i>Covax Facility</i>? | | | |
| Não | | | |

REFERÊNCIAS

1. Bregu M, Draper SJ, Hill AVS, Greenwood BM. Accelerating vaccine development and deployment: report of a Royal Society satellite meeting. *Philos Trans R Soc London Ser B, Biol Sci.* 2011 Oct 12;366(1579):2841–9.
2. Deb B, Shah H, Goel S. Current global vaccine and drug efforts against COVID-19: Pros and cons of bypassing animal trials. *J Biosci.* 2020 Dec 1;45(1).
3. Alkandari D, Herbert JA, Alkhalaf MA, Yates C, Panagiotou S. SARS-CoV-2 vaccines: fast track versus efficacy. *The Lancet Microbe.* 2021 Feb;
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. Plano de ação de pesquisa clínica no Brasil [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_acao_pesquisa_clinica_brasil.pdf
5. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Resolução Nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. 2012.
6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 348, de 17 de março de 2020. Define os critérios e os procedimentos extraordinários e temporários para tratamento de petições de registro de medicamentos, produtos biológicos e. 2020.
7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 415, de 26 de agosto de 2020. Define novos critérios e procedimentos extraordinários para tratamento de petições de registro e mudanças pósregistro de medicamentos e produtos bi. 2020.
8. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 77, de 17 de novembro de 2020. Dispõe sobre o procedimento de submissão contínua de dados técnicos para o registro de vacinas Covid-19. 2020.
9. Agência Nacional De Vigilância Sanitária. INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 77, DE 17 DE NOVEMBRO DE 2020 - INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 77, DE 17 DE NOVEMBRO DE 2020 - DOU - Imprensa Nacional [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 12]. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/instrucao-normativa-in-n-77-de-17-de-novembro-de-2020-288986932>
10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 444, de 10 de dezembro de 2020. Estabelece a autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid-19 para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente. 2020.
11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia sobre os requisitos mínimos para submissão

de solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid-19 [Internet]. 2020 Feb [cited 2021 Feb 12]. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/439530>

12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Andamento da análise das vacinas na Anvisa [Internet]. 12AD [cited 2020 Dec 15]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/andamento-da-analise-das-vacinas-na-anvisa>
13. Ministério da Saúde. Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a Covid-19 [Internet]. [cited 2021 Feb 17]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/Coronavirus/vacinas/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacina-contra-a-covid-19>
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 406, de 22 de julho de 2020. Dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano, e dá outras providências. 2020.
15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota Técnica nº 1/2021/SEI/COPEC/GGMED/DIRE2/ANVISA [Internet]. [cited 2021 Feb 12]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/medicamentos/notas-tecnicas/nota-tecnica-no-01-de-2021-copec.pdf>
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 9, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. 2015.
17. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Norma Operacional nº 001/2013 [Internet]. [cited 2020 Oct 15]. Disponível em: http://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/documentos/NORMAS-RESOLUCOES/Norma_Operacional_n_001-2013_Procedimento_Submisso_de_Projeto.pdf
18. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Protocolo de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação. Estratégia de vacinação contra o vírus SARS-CoV-2 [Internet]. [cited 2021 Feb 12]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/dezembro/21/estrategia_vacinacao_covid19.pdf
19. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Plano de Monitoramento de Eventos Adversos de Medicamentos e Vacinas pós-Autorização de Uso Emergencial [Internet]. [cited 2021 Feb 12]. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/fiscalizacao-e-monitoramento/farmacovigilancia/outras-publicacoes/dire5plano_farmacovigilancia_vacina_covid-19-v7.pdf
20. World Health Organization. Seven things to know about COVID-19 variants in Africa [Internet]. [cited 2021 Feb 17]. Disponível em: <https://www.afro.who.int/news/seven-things-know-about-covid-19-variants-africa>
21. World Health Organization. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines [Internet].

[cited 2020 Oct 23]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

22. London School of Hygiene & Tropical Medicine. COVID-19 vaccine tracker [Internet]. [cited 2020 Jun 29]. Disponível em: https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/
23. Milken Institute. Covid-19 Tracker [Internet]. [cited 2020 Oct 22]. Disponível em: <https://airtable.com/shrSAi6t5WFwqo3GM/tbIEzPQS5fnc0FHfYR/viweyymxOAtNvo7yH?blocks=bipZFzhJ7wHPv7x9z>
24. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim de Ética em Pesquisa. [Internet]. [cited 2020 Jun 29]. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/publicacoes-conep?view=default>
25. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Covid-19: quadro de análises de vacinas pela Anvisa [Internet]. [cited 2021 Feb 17]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/covid-19-quadro-de-analises-de-vacinas-pela-anvisa>
26. World Health Organization. World report on knowledge for better health: strengthening health systems. [Internet]. 2004. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43058>
27. Berg JM, Bhalla N, Bourne PE, Chalfie M, Drubin DG, Fraser JS, et al. Preprints for the life sciences. Science (80-) [Internet]. 2016 May 20;352(6288):899 LP – 901. Disponível em: <http://science.sciencemag.org/content/352/6288/899.abstract>
28. World Health Organization. COVAX: Working for global equitable access to COVID-19 vaccines. 2020.
29. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos. Vacina nacional de Bio-Manguinhos/Fiocruz para novo coronavírus entrará em estudo pré-clínico [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 9]. Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/1829-vacina-nacional-de-bio-manguinhos-fiocruz-para-novo-coronavirus-entrara-em-estudo-pre-clinico>
30. Instituto René Rachou. Pesquisadores da Fiocruz Minas estão envolvidos no desenvolvimento de uma vacina contra o coronavírus – Fiocruz Minas [Internet]. 2020 [cited 2020 May 5]. Disponível em: <http://www.cpqrr.fiocruz.br/pg/pesquisadores-da-fiocruz-minas-estao-envolvidos-no-desenvolvimento-de-uma-vacina-contr-o-coronavirus/>
31. Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo. Biotecnologia é usada para formular vacina contra COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 17]. Disponível em: <https://namidia.fapesp.br/biotecnologia-e-usada-para-formular-vacina-contr-covid-19/227406>
32. Jornal da USP. Vacina em desenvolvimento na USP usa partícula semelhante ao coronavírus [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 11]. Disponível em: <https://jornal.usp.br/atualidades/vacina-contr-coronavirus-em-desenvolvimento-na-usp>

e-diferente-da-americana/

33. AGÊNCIA FAPESP. Cientistas brasileiros estão desenvolvendo vacina contra novo coronavírus [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 14]. Disponível em: <https://agencia.fapesp.br/cientistas-brasileiros-estao-desenvolvendo-vacina-contra-novo-coronavirus/32743/>
34. Jornal da USP. Vacina em spray, com aplicação no nariz, será testada contra a covid-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 6]. Disponível em: <https://jornal.usp.br/ciencias/vacina-em-spray-com-aplicacao-no-nariz-sera-testada-contra-a-covid-19/>
35. Reuters. Vacina para Covid-19 será testada no Brasil com recursos do Ministério da Ciência e Tecnologia [Internet]. [cited 2020 Nov 26]. Disponível em: <https://fr.reuters.com/article/saude-health-coronavirus-geral-mctic-vac-idBRKBN23O2DU-OBRDN>
36. Brasil. Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações. Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. Chamadas Públicas. Chamada MCTIC/CNPq/FNDCT/MS/SCTIE/Decit Nº 07/2020 - Pesquisas para enfrentamento da COVID-19, suas cons [Internet]. [cited 2020 Oct 22]. Disponível em: http://www.cnpq.br/web/guest/chamadas-publicas?p_p_id=resultadosportlet_WAR_resultadoscnpqportlet_INSTANCE_0ZaM&filtro=encerradas&detalha=chamadaDivulgada&idDivulgacao=9382
37. van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccination prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *bioRxiv*. 2020 May 13;
38. Graham SP, Mclean RK, Spencer AJ, Belij-Rammerstorfer S, Wright D, Ulaszewska M, et al. Evaluation of the immunogenicity of prime-boost vaccination with the replication-deficient viral vectored COVID-19 vaccine candidate ChAdOx1 nCoV-19. *bioRxiv*. 2020 Jun 20;
39. Graham SP, McLean RK, Spencer AJ, Belij-Rammerstorfer S, Wright D, Ulaszewska M, et al. Evaluation of the immunogenicity of prime-boost vaccination with the replication-deficient viral vectored COVID-19 vaccine candidate ChAdOx1 nCoV-19. *npj Vaccines*. 2020 Dec 1;5(1):1–6.
40. Almuqrin A, Davidson AD, Williamson MK, Lewis P, Heesom K, Morris S, et al. SARS-CoV-2 candidate vaccine ChAdOx1 nCoV-19 infection of human cell lines reveals a normal low range of viral backbone gene expression alongside very high levels of SARS-CoV-2 S glycoprotein expression. *Res Square* [Internet]. 2020 Oct 21 [cited 2020 Oct 27]; Disponível em: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-94837/v1>
41. Silva-Cayetano A, Foster WS, Innocentin S, Belij-Rammerstorfer S, Spencer AJ, Burton OT, et al. A Booster Dose Enhances Immunogenicity of the COVID-19 Vaccine Candidate ChAdOx1 nCoV-19 in Aged Mice. *Med*. 2020 Dec;

42. van Doremalen N, Purushotham JN, Schulz JE, Holbrook MG, Bushmaker T, Carmody A, et al. Intranasal ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 vaccination reduces shedding of SARS-CoV-2 D614G in rhesus macaques. *bioRxiv*. 2021 Jan 1;2021.01.09.426058.
43. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020 Aug 15;396(10249):467–78.
44. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2020;0(0).
45. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet (London, England)*. 2020 Dec 8;0(0).
46. Ewer KJ, Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S, Sharpe H, Makinson R, Morter R, et al. T cell and antibody responses induced by a single dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in a phase 1/2 clinical trial. *Nat Med*. 2020;
47. Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S, Dold C, Ewer KJ, Folegatti PM, Gilbride C, et al. Phase 1/2 trial of SARS-CoV-2 vaccine ChAdOx1 nCoV-19 with a booster dose induces multifunctional antibody responses. *Nat Med*. 2021 Feb 17;27(2).
48. Voysey M, Ann S, Clemens C, Madhi SA, Weckx LY, Pedro M, et al. Single dose administration, and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine. 19:1–37.
49. Emary KRW, Golubchik T, Aley PK, Ariani C V., Angus BJ, Bibi S, et al. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Vaccine Against SARS-CoV-2 VOC 202012/01 (B.1.1.7). *SSRN Electron J*. 2021;
50. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, Koen AL, Fairlie L, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant in South Africa. *MedRxiv [Internet]*. 2021;2. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2021.02.10.21251247>
51. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet*. 2021 Feb;
52. Vasileiou E, Simpson CR, Robertson C, Shi T, Kerr S, Agrawal U, et al. Effectiveness of First Dose of COVID-19 Vaccines Against Hospital Admissions in Scotland: National Prospective Cohort Study of 5.4 Million People. *SSRN Electron J*. 2021;

53. Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science* (80-). 2020 Jul 3;369(6499):77–81.
54. Zhang Y, Zeng G. Immunogenicity and Safety of a SARS-CoV-2 Inactivated Vaccine in Healthy Adults Aged 18-59 years: Report of the Randomized, Double-blind, and Placebo-controlled Phase 2 Clinical Trial. *medRxiv*. 2020 Aug 10;
55. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 2020 Nov;
56. Wu Z, Hu Y, Xu M, Chen Z, Yang W, Jiang Z, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 2021 Feb;
57. Corbett KS, Edwards D, Leist SR, Abiona OM, Boyoglu-Barnum S, Gillespie RA, et al. SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Development Enabled by Prototype Pathogen Preparedness. *bioRxiv*.
58. Corbett KS, Flynn B, Foulds KE, Francica JR, Boyoglu-Barnum S, Werner AP, et al. Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates. *N Engl J Med*. 2020 Jul 28;
59. Corbett KS, Edwards DK, Leist SR, Abiona OM, Boyoglu-Barnum S, Gillespie RA, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. *Nature* [Internet]. 2020 Aug 5 [cited 2020 Oct 21];586(7830):567–71. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2622-0>
60. Wu K, Werner AP, Koch M, Choi A, Narayanan E, Stewart-Jones GBE, et al. Serum Neutralizing Activity Elicited by mRNA-1273 Vaccine — Preliminary Report. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Feb 17 [cited 2021 Mar 10];NEJMc2102179. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2102179>
61. Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020 Jul 14;
62. Anderson EJ, Roupheal NG, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, Makhene M, et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Sep 29 [cited 2020 Oct 21]; Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2028436>
63. Widge AT, Roupheal NG, Jackson LA, Anderson EJ, Roberts PC, Makhene M, et al. Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination. *N Engl J Med*. 2020 Dec 3;
64. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Dec 30;NEJMoa2035389.

65. Edara VV, Floyd K, Lai L, Gardner M, Hudson W, Piantadosi A, et al. Infection and mRNA-1273 vaccine antibodies neutralize SARS-CoV-2 UK variant. medRxiv. 2021 Jan 1;2021.02.02.21250799.
66. Vogel AB, Kanevsky I, Che Y, Swanson KA, Muik A, Vormehr M, et al. A prefusion SARS-CoV-2 spike RNA vaccine is highly immunogenic and prevents lung infection in non-human primates. bioRxiv. 2020 Jan 1;2020.09.08.280818.
67. Xie X, Liu Y, Liu J, Zhang X, Zou J, Fontes-Garfias CR, et al. Neutralization of spike 69/70 deletion, E484K, and N501Y SARS-CoV-2 by BNT162b2 vaccine-elicited sera. bioRxiv. 2021 Jan 1;2021.01.27.427998.
68. Vogel AB, Kanevsky I, Che Y, Swanson KA, Muik A, Vormehr M, et al. Immunogenic BNT162b vaccines protect rhesus macaques from SARS-CoV-2. Nature. 2021 Feb 1;
69. Xie X, Zou J, Fontes-Garfias CR, Xia H, Swanson KA, Cutler M, et al. Neutralization of N501Y mutant SARS-CoV-2 by BNT162b2 vaccine-elicited sera. bioRxiv Prepr Serv Biol. 2021 Jan 7;
70. Xie X, Liu Y, Liu J, Zhang X, Zou J, Fontes-Garfias CR, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 spike 69/70 deletion, E484K and N501Y variants by BNT162b2 vaccine-elicited sera. Nat Med. 2021 Feb 8;
71. Liu Y, Liu J, Xia H, Zhang X, Fontes-Garfias CR, Swanson KA, et al. Neutralizing Activity of BNT162b2-Elicited Serum — Preliminary Report. N Engl J Med. 2021 Feb 17;NEJMc2102017.
72. Muik A, Wallisch A-K, Sanger B, Swanson KA, Muhl J, Chen W, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. bioRxiv. 2021 Jan 19;2021.01.18.426984.
73. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase 1/2 Study to Describe the Safety and Immunogenicity of a COVID-19 RNA Vaccine Candidate (BNT162b1) in Adults 18 to 55 Years of Age: Interim Report. medRxiv.
74. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Baum A, et al. Concurrent human antibody and TH1 type T-cell responses elicited by a COVID-19 RNA vaccine. medRxiv.
75. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase 1/2 study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. Nature. 2020 Aug 12;1–5.
76. Walsh EE, Frenck R, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. RNA-Based COVID-19 Vaccine BNT162b2 Selected for a Pivotal Efficacy Study. medRxiv.
77. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Vormehr M, et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T-cell responses. Nature [Internet]. 2020 Sep 30 [cited 2020 Oct 20];1–6. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2814-7>

78. Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Oct 14 [cited 2020 Oct 26]; Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2027906>
79. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Dec 10;NEJMoa2034577.
80. Sahin U, Muik A, Vogler I, Derhovanesian E, Kranz LM, Vormehr M, et al. BNT162b2 induces SARS-CoV-2-neutralising antibodies and T cells in humans. *medRxiv*. 2020 Jan 1;2020.12.09.20245175.
81. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Publisher Correction: Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature*. 2021 Feb 4;590(7844):E26–E26.
82. Chodcik G, Tene L, Patalon T, Gazit S, Ben-Tov A, Cohen D, et al. The effectiveness of the first dose of BNT162 b 2 vaccine in reducing SARS-CoV-2 infection 13-24 days after immunization: real-world evidence. *medRxiv*. 2021 Jan 1;2021.01.27.21250612.
83. Muik A, Wallisch A-K, Sanger B, Swanson KA, Muhl J, Chen W, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine–elicited human sera. *Science* (80-) [Internet]. 2021 Jan 29 [cited 2021 Feb 1];eabg6105. Disponível em: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.abg6105>
84. Amit S, Regev-Yochay G, Afek A, Kreiss Y, Leshem E. Early rate reductions of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 in BNT162b2 vaccine recipients. *Lancet*. 2021 Feb;0(0).
85. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med*. 2021 Feb 24;NEJMoa2101765.
86. Wang H, Zhang Y, Huang B, Deng W, Quan Y, Wang W, et al. Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CorV, with Potent Protection against SARS-CoV-2. *Cell*. 2020 Aug 6;182(3):713-721.e9.
87. Huang B, Dai L, Wang H, Hu Z, Yang X, Tan W, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 VOC 501Y.V2 by human antisera elicited by both inactivated BBIBP-CorV and recombinant dimeric RBD ZF2001 vaccines. *bioRxiv*. 2021 Jan 1;2021.02.01.429069.
88. Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao GF, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020 Oct 15 [cited 2020 Oct 21];0(0). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33069281>
89. Xia S, Duan K, Zhang Y, Zhao D, Zhang H, Xie Z, et al. Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized

Clinical Trials. JAMA. 2020 Sep 8;324(10):951–60.

90. Mercado NB, Zahn R, Wegmann F, Loos C, Chandrashekar A, Yu J, et al. Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature*. 2020 Jul 30;
91. Tostanoski LH, Wegmann F, Martinot AJ, Loos C, McMahan K, Mercado NB, et al. Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 severe clinical disease in hamsters. *Nat Med*. 2020 Sep 3;
92. Bos R, Rutten L, van der Lubbe JEM, Bakkers MJG, Hardenberg G, Wegmann F, et al. Ad26 vector-based COVID-19 vaccine encoding a prefusion-stabilized SARS-CoV-2 Spike immunogen induces potent humoral and cellular immune responses. *npj Vaccines*. 2020 Dec 28;5(1):91.
93. Solforosi L, Kuipers H, Huber SKR, van der Lubbe JEM, Dekking L, Czapska-Casey DN, et al. Immunogenicity and protective efficacy of one- and two-dose regimens of the Ad26.COVS.2 COVID-19 vaccine candidate in adult and aged rhesus macaques. *bioRxiv*. 2021 Jan 1;2020.11.17.368258.
94. van der Lubbe JEM, Rosendahl Huber SK, Vijayan A, Dekking L, van Huizen E, Vreugdenhil J, et al. Ad26.COVS.2-elicited immunity protects against G614 spike variant SARS-CoV-2 infection in Syrian hamsters and does not enhance respiratory disease in challenged animals with breakthrough infection after sub-optimal vaccine dosing. *bioRxiv*. 2021 Jan 1;2021.01.08.425915.
95. He X, Chandrashekar A, Zahn R, Wegmann F, Yu J, Mercado NB, et al. Low-Dose Ad26.COVS.2 Protection Against SARS-CoV-2 Challenge in Rhesus Macaques. *bioRxiv*. 2021 Jan 1;2021.01.27.428380.
96. Roozendaal R, Solforosi L, Stieh D, Serroyen J, Straetemans R, Wegmann F, et al. SARS-CoV-2 binding and neutralizing antibody levels after vaccination with Ad26.COVS.2 predict durable protection in rhesus macaques. *bioRxiv*. 2021 Jan 1;2021.01.30.428921.
97. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, Marit de Groot A, et al. Safety and immunogenicity of the Ad26.COVS.2 COVID-19 vaccine candidate: interim results of a phase 1/2a, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *medRxiv*.
98. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, de Groot AM, et al. Interim Results of a Phase 1–2a Trial of Ad26.COVS.2 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Jan 13 [cited 2021 Jan 18];NEJMoa2034201. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2034201>
99. Wu S, Zhong G, Zhang J, Shuai L, Zhang Z, Wen Z, et al. A single dose of an adenovirus-vectored vaccine provides protection against SARS-CoV-2 challenge. *Nat Commun*. 2020 Dec 1;11(1):1–7.
100. Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX, et al. Safety, tolerability, and

immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet*. 2020 Jun 13;395(10240):1845–54.

101. Zhu FC, Guan XH, Li YH, Huang JY, Jiang T, Hou LH, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2020 Aug 15;396(10249):479–88.
102. Logunov DY, Dolzhikova I V., Zubkova O V., Tukhvatullin AI, Shcheblyakov D V., Dzharullaeva AS, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. 2020 Sep 26;396(10255):887–97.
103. Pagotto V, Ferloni A, Soriano MM, Díaz M, Golde MB, González MI, et al. ACTIVE SURVEILLANCE OF THE SPUTNIK V VACCINE IN HEALTH WORKERS. *medRxiv*. 2021 Jan 1;2021.02.03.21251071.
104. Tian J-H, Patel N, Haupt R, Zhou H, Weston S, Lague J, et al. SARS-CoV-2 spike glycoprotein vaccine candidate NVX-CoV2373 elicits 1 immunogenicity in baboons and protection in mice. *bioRxiv*.
105. Guebre-Xabier M, Patel N, Tian J-H, Zhou B, Maciejewski S, Lam K, et al. NVX-CoV2373 vaccine protects cynomolgus macaque upper and lower airways against SARS-CoV-2 challenge. *bioRxiv*. 2020 Jan 1;2020.08.18.256578.
106. Bangaru S, Ozorowski G, Turner HL, Antanasijevic A, Huang D, Wang X, et al. Structural analysis of full-length SARS-CoV-2 spike protein from an advanced vaccine candidate. *Science* (80-) [Internet]. 2020 Oct 20 [cited 2020 Oct 28];eabe1502. Disponível em: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.abe1502>
107. Guebre-Xabier M, Patel N, Tian J-H, Zhou B, Maciejewski S, Lam K, et al. NVX-CoV2373 vaccine protects cynomolgus macaque upper and lower airways against SARS-CoV-2 challenge. *Vaccine*. 2020 Nov;38(50).
108. Tian J-H, Patel N, Haupt R, Zhou H, Weston S, Hammond H, et al. SARS-CoV-2 spike glycoprotein vaccine candidate NVX-CoV2373 immunogenicity in baboons and protection in mice. *Nat Commun*. 2021 Dec 14;12(1).
109. Gorman MJ, Patel N, Guebre-Xabier M, Zhu A, Atyeo C, Pullen KM, et al. Collaboration between the Fab and Fc contribute to maximal protection against SARS-CoV-2 in nonhuman primates following NVX-CoV2373 subunit vaccine with Matrix-M™ vaccination. *bioRxiv* [Internet]. 2021 Jan 1;2021.02.05.429759. Disponível em: <http://biorxiv.org/content/early/2021/02/05/2021.02.05.429759.abstract>
110. Keech C, Glenn GM, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, et al. First-in-Human Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine Authors, highest degree, and

affiliation/institution. medRxiv.

111. Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, et al. Phase 1–2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Sep 2;
112. Yadav P, Kumar S, Patil D, Mohandas S, Shete A, Bhati G, et al. Remarkable immunogenicity and protective efficacy of BBV152, an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in rhesus macaques. *Nat Res - under Rev*.
113. Ganneru B, Jogdand H, Dharam VK, Molugu NR, Prasad SD, Vellimudu S, et al. Evaluation of Safety and Immunogenicity of an Adjuvanted, TH-1 Skewed, Whole Virion Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine - BBV152. *bioRxiv*. 2020 Jan 1;2020.09.09.285445.
114. Sapkal GN, Yadav PD, Ella R, Deshpande GR, Sahay RR, Gupta N, et al. Neutralization of UK-variant VUI-202012/01 with COVAXIN vaccinated human serum.
115. Mohandas S, Yadav PD, Shete-Aich A, Abraham P, Vadrevu KM, Sapkal G, et al. Immunogenicity and protective efficacy of BBV152, whole virion inactivated SARS-CoV-2 vaccine candidates in the Syrian hamster model. *iScience*. 2021 Feb;24(2):102054.
116. Ella R, Mohan K, Jogdand H, Prasad S, Reddy S, Sarangi VK, et al. Safety and immunogenicity trial of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine-BBV152: a phase 1, double-blind, randomised control trial. *medRxiv*. 2020 Jan 1;2020.12.11.20210419.
117. Ella R, Reddy S, Jogdand H, Sarangi V, Ganneru B, Prasad S, et al. Safety and immunogenicity clinical trial of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152 (a phase 2, double-blind, randomised controlled trial) and the persistence of immune responses from a phase 1 follow-up report. *medRxiv*. 2020 Jan 1;2020.12.21.20248643.
118. Ella R, Vadrevu KM, Jogdand H, Prasad S, Reddy S, Sarangi V, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: a double-blind, randomised, phase 1 trial. *Lancet Infect Dis*. 2021 Jan;
119. Ward BJ, Gobeil P, Séguin A, Atkins J, Boulay I, Charbonneau P-Y, et al. Phase 1 trial of a Candidate Recombinant Virus-Like Particle Vaccine for Covid-19 1 Disease Produced in Plants 2 3. *medRxiv*.
120. Nishikawa T, Chang CY, Tai JA, Hayashi H, Sun J, Torii S, et al. Anti-CoVid19 plasmid DNA vaccine induces a potent immune response in rodents by Pyro-drive Jet Injector intradermal inoculation. *bioRxiv*. 2021 Jan 1;2021.01.13.426436.
121. Smith TRF, Patel A, Ramos S, Elwood D, Zhu X, Yan J, et al. Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19. *Nat Commun*. 2020 May;11(1):2601.
122. Patel A, Walters J, Reuschel EL, Schultheis K, Parzych E, Gary EN, et al. Intradermal-delivered DNA vaccine provides anamnestic protection in a rhesus macaque SARS-CoV-2 challenge

model. bioRxiv.

123. Tebas P, Yang SP, Boyer JD, Reuschel EL, Patel A, Christensen-Quick A, et al. Safety and immunogenicity of INO-4800 DNA vaccine against SARS-CoV-2: A preliminary report of an open-label, Phase 1 clinical trial. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 12];0(0):100689. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100689>
124. Rauch S, Roth N, Schwendt K, Fotin-Mleczek M, Mueller SO, Petsch B. mRNA based SARS-CoV-2 vaccine candidate CVnCoV induces high levels of virus neutralizing antibodies and mediates protection in rodents. *bioRxiv*. 2020 Oct 23;2020.10.23.351775.
125. Rauch S, Gooch K, Hall Y, Salguero FJ, Dennis MJ, Gleeson F V, et al. mRNA vaccine CVnCoV protects non-human primates from SARS-CoV-2 challenge infection. *bioRxiv*. 2020 Jan 1;2020.12.23.424138.
126. Kremsner P, Mann P, Bosch J, Fendel R, Gabor JJ, Kreidenweiss A, et al. Phase 1 Assessment of the Safety and Immunogenicity of an mRNA- Lipid Nanoparticle Vaccine Candidate Against SARS-CoV-2 in Human Volunteers. *medRxiv* [Internet]. 2020 Jan 1;2020.11.09.20228551. Disponível em: <http://medrxiv.org/content/early/2020/11/09/2020.11.09.20228551.abstract>
127. Yang S, Li Y, Dai L, Wang J, He P, Li C, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant tandem-repeat dimeric RBD protein vaccine against COVID-19 in adults: pooled analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 1 and 2 trials. *medRxiv*. 2020 Jan 1;2020.12.20.20248602.
128. Pu J, Yu Q, Yin Z, Zhang Y, Li X, Li D, et al. An in-depth investigation of the safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine. *medRxiv*. 2020 Jan 1;2020.09.27.20189548.
129. Che Y, Liu X, Pu Y, Zhou M, Zhao Z, Jiang R, et al. Randomized, double-blinded and placebo-controlled phase II trial of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults. *Clin Infect Dis*. 2020 Nov 9;
130. Liang JG, Su D, Song T-Z, Zeng Y, Huang W, Wu J, et al. S-Trimer, a COVID-19 subunit vaccine candidate, induces protective immunity in nonhuman primates. *bioRxiv*.
131. Richmond P, Hetchual L, Dong M, Ma B, Hu B, Smolenov I, et al. A first-in-human evaluation of the safety and immunogenicity of SCB-2019, an adjuvanted, recombinant SARS-CoV-2 trimeric S-protein subunit vaccine for COVID-19 in healthy adults; a phase 1, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *medRxiv*. 2020 Jan 1;2020.12.03.20243709.
132. Richmond P, Hatchuel L, Dong M, Ma B, Hu B, Smolenov I, et al. Safety and immunogenicity of S-Trimer (SCB-2019), a protein subunit vaccine candidate for COVID-19 in healthy adults: a phase 1, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021 Jan;
133. Guirakhoo F, Kuo L, Peng J, Huang JH, Kuo B, Lin F, et al. A Novel SARS-CoV-2 Multitope

Protein/Peptide Vaccine Candidate is Highly Immunogenic and Prevents Lung Infection in an Adeno Associated Virus Human Angiotensin-Converting Enzyme 2 (AAV hACE2) Mouse Model. bioRxiv. 2020 Jan 1;2020.11.30.399154.

134. Dey A, Rajanathan CT, Chandra H, Pericherla HP, Kumar S, Choonia HS, et al. Immunogenic Potential of DNA Vaccine candidate, ZyCoV-D against SARS-CoV-2 in Animal Models. bioRxiv. 2021 Jan 26;2021.01.26.428240.
135. Yadav PD, Kumar S, Agarwal K, Jain M, Patil DR, Maithal K, et al. Assessment of immunogenicity and protective efficacy of ZyCoV-D DNA vaccine candidates in Rhesus macaques against SARS-CoV-2 infection. bioRxiv. 2021 Feb 3;2021.02.02.429480.

Apêndice 1 – Quadro com padronização do conteúdo técnico e científico de cada candidata à vacina em fase clínica II/III, III ou IV.

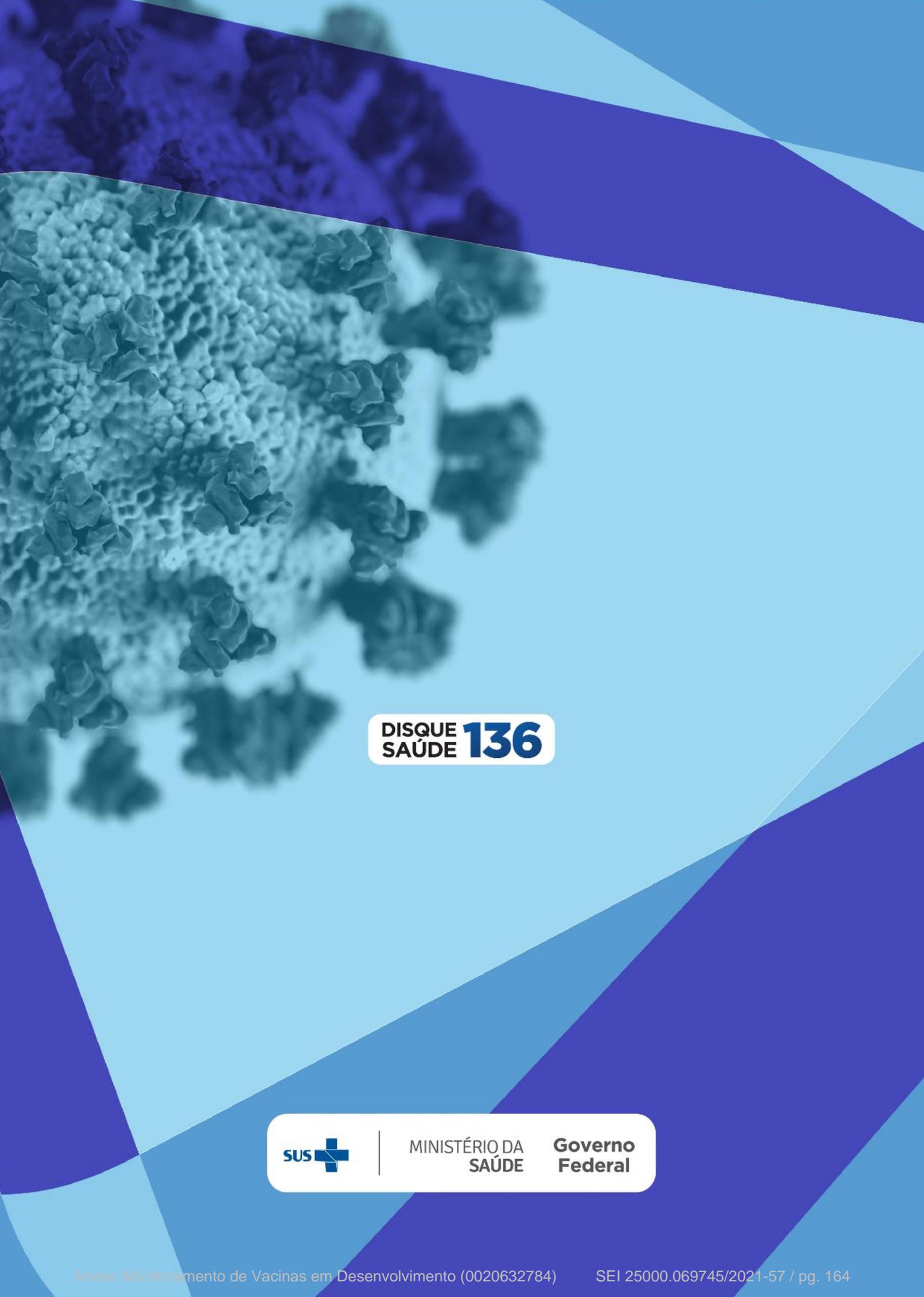
| | | | | | | |
|--|--|---|---|--|---|--|
| Número identificador do desenvolvedor no presente relatório | Nome do desenvolvedor(es) primário(s) | País Refere qual(is) o(s) país(es) do(s) desenvolvedor(es) primário(s). São considerados apenas os países envolvidos no desenvolvimento da vacina desde o início do projeto. | | | | |
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | | | | | | |
| Indica o nome de todos os desenvolvedores, iniciando pelo desenvolvedor primário e, na sequência, os parceiros envolvidos em quaisquer etapas do desenvolvimento, da realização de ensaios clínicos ou da produção industrial. | | | | | | |
| Nome da vacina | | Plataforma tecnológica | | | Fase de desenvolvimento | |
| Descreve o(s) nome(s) pelo(s) qual(is) a vacina é designada pelos desenvolvedores. Para facilitar a identificação da vacina, foram elencados todos os nomes encontrados. | | Aponta a plataforma tecnológica utilizada, conforme classificação disposta no Apêndice 2. Obs.: Classificou-se como “outra” os casos nos quais o desenvolvedor não informa o tipo de plataforma. | | | Informa a fase mais avançada do desenvolvimento, conforme indicado nas plataformas de registro de ensaios clínicos. | |
| Ensaio clínico no Brasil | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>Unidades Federativas</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| Fase do desenvolvimento do estudo | Número do registro do ensaio clínico, com hiperlink para acesso direto | Unidades Federativas onde estão localizados os centros participantes da pesquisa | Número de doses da vacina utilizada no estudo | Esquema de administração, quando o número de doses for ≥ 2 | Faixa etária elegível para participação no estudo | Número de participantes de pesquisa estimado pelo estudo |
| Ensaio clínico no mundo | | | | | | |
| <u>Fase</u> | <u>Registro</u> | <u>País</u> | <u>Número de doses</u> | <u>Intervalo entre doses</u> | <u>Faixa etária</u> | <u>Número de participantes</u> |
| | | País(es) onde o estudo é/será realizado | | | | |
| Status regulatório no Brasil | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial</u> | | | <u>Registro sanitário</u> | | | |
| Indica a data em que a vacina foi autorizada para uso emergencial no Brasil | | | Indica a data em que a vacina obteve o registro sanitário no Brasil | | | |
| Status regulatório no mundo | | | | | | |
| <u>Autorização para uso emergencial e/ou Registro sanitário</u> | | | | | | |
| Indica os países nos quais a vacina foi autorizada para uso emergencial ou obteve o registro sanitário | | | | | | |
| Publicações científicas | | | | | | |
| Estudos não-clínicos | | | | | | |
| Incluídas publicações que relatam resultados dos ensaios pré-clínicos (não-clínicos), realizados em modelos de células ou em animais | | | | | | |

| | | | |
|---|---------|--|----------------------------|
| Autores Sobrenome do primeiro autor | | Revista / Repositório Revista científica ou repositório de <i>preprint</i> na qual o estudo foi publicado, com hiperlink para acesso direto | Data Data da publicação |
| Estudos clínicos | | | |
| Incluídas publicações que relatam resultados dos ensaios clínicos | | | |
| Fase | Autores | Revista / Repositório | Data |
| Transferência de tecnologia para o Brasil? | | | |
| Indica quando há a transferência de tecnologia para algum laboratório farmacêutico brasileiro, público ou privado | | | |
| Vacina faz parte do portfólio da iniciativa <i>Covax Facility</i>? | | | |
| Indica a participação ou não no portfólio da Iniciativa <i>Covax Facility</i> | | | |

Legendas:

N/A: Não se aplica

N/I: Não informado



DISQUE SAÚDE **136**



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

Governo
Federal

RELATÓRIO TÉCNICO

MONITORAMENTO DE VACINAS EM DESENVOLVIMENTO CONTRA SARS-CoV-2

31 | DEZEMBRO | 2020

Edição ampliada e atualizada



BRASÍLIA | DF | 2020

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Ciência e Tecnologia – Coordenação-Geral de Ações Estratégicas em Pesquisa Clínica

RELATÓRIO TÉCNICO

MONITORAMENTO DE VACINAS EM DESENVOLVIMENTO CONTRA SARS-CoV-2

31 | DEZEMBRO | 2020

Edição ampliada e atualizada

BRASÍLIA | DF | 2020

2020 Ministério da Saúde. Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. Venda proibida. Distribuição gratuita. Versão eletrônica disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/>

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Ciência e Tecnologia

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tels.: (61) 3315-7990/9227

Site: www.saude.gov.br/sctie

E-mail: pesquisaclinica@saude.gov.br

Supervisão geral:

Hélio Angotti Neto – Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS)

Camile Giaretta Sachetti – Diretora do Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit/SCTIE/MS)

Max Nóbrega de Menezes Costa – Coordenador-Geral de Ações Estratégicas em Pesquisa Clínica (CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS)

Priscilla Azevedo Souza – Coordenadora-Geral de Ações Estratégicas em Pesquisa Clínica - Substituta (CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS)

Elaboração e organização:

Evandro de Oliveira Lupatini – CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS

Felipe Fagundes Soares – CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS

Felipe Nunes Bonifácio – CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS

Glícia Pinheiro Bezerra – CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS

João Paulo Alves Oliveira – CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS

Junia Carolina Rebelo dos Santos Silva – CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS

Karla Andreia Mette Waldrich Tauil – CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS

Priscilla Azevedo Souza – CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS

Colaboração:

Cristiane Alarcão Fulgêncio – Coordenadora-Geral de Ética em Pesquisa (CGEP/Decit/SCTIE/MS) e Secretária-Executiva da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep/CNS)

Francieli Fontana Sutile Tardetti Fantinato – Coordenadora-Geral do Programa Nacional de Imunizações (CGPNI/DEIDT/SVS/MS)

Jaqueline Chueke Pureza – CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS

Luciana Simões Camara Leão – Decit/SCTIE/MS

Michelle Zanon Pereira – CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS

Natália Bronzatto Medolago – CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS

Patrícia de Souza Boaventura – CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto Santos – Diretora do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITS/SCTIE/MS)

Capa e projeto gráfico:

Gabriel A. R. de Paula – Coordenação de Evidências e Informações Estratégicas para Gestão em Saúde (COEVI/Decit/SCTIE/MS)

Edição de texto:

Fabiana Mascarenhas Sant’Ana – Coordenação de Evidências e Informações Estratégicas para Gestão em Saúde (COEVI/Decit/SCTIE/MS)

Citação:

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. Relatório Técnico – Monitoramento de vacinas em desenvolvimento contra SARS-CoV-2. 31 de dezembro de 2020. Edição ampliada e atualizada [recurso eletrônico] / Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

Sumário

| | |
|---|-----|
| APRESENTAÇÃO | 4 |
| PRINCIPAIS INFORMAÇÕES | 5 |
| INTRODUÇÃO | 6 |
| OBJETIVO | 13 |
| MÉTODOS | 14 |
| RESULTADOS | 17 |
| NOTAS FINAIS | 128 |
| REFERÊNCIAS | 130 |
| Apêndice 1 – Quadro com padronização do conteúdo técnico e científico de cada candidata à vacina. | 167 |
| Apêndice 2 – Quadro com descrição das principais plataformas de desenvolvimento de vacinas, existência de vacinas licenciadas, mecanismos de ação e características gerais. | 168 |

APRESENTAÇÃO

O Ministério da Saúde, no âmbito das ações para o enfrentamento da Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) decorrente da Covid-19 - infecção humana pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), vem realizando o monitoramento técnico e científico do cenário global de desenvolvimento de vacinas contra SARS-CoV-2.

Diante do dinamismo do cenário da corrida global de pesquisa e desenvolvimento (P&D), bem como da rápida evolução das pesquisas científicas para uma vacina segura e eficaz contra SARS-CoV-2, o Ministério da Saúde, por meio da Coordenação-Geral de Ações Estratégicas em Pesquisa Clínica, do Departamento de Ciência e Tecnologia da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (CGPCLIN/DECIT/SCTIE) iniciou, em abril de 2020, o monitoramento periódico do *pipeline* global de candidatas à vacina em desenvolvimento contra SARS-CoV-2.

Destaca-se que a inclusão de informações a respeito de quaisquer empresas ou instituições neste documento não constituem juízo de valor pelo Ministério da Saúde.

PRINCIPAIS INFORMAÇÕES

Até 31 de dezembro de 2020, foram identificadas **317 vacinas em desenvolvimento contra SARS-CoV-2**, das quais 252 vacinas estão na fase pré-clínica (estudos não-clínicos) e **65 estão na fase clínica de desenvolvimento**:

- 20 vacinas estão em estágio de desenvolvimento clínico mais avançado (fase III e fase II/III):
 - Universidade de Oxford/AstraZeneca
 - Sinovac Biotech/Dynavax
 - Moderna/NIAID/Lonza
 - Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm
 - Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm
 - Janssen Pharmaceutical Companies
 - Pfizer/BioNTech
 - CanSino Biological Inc
 - Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology
 - Novavax Inc.
 - Bharat Biotech International Ltd
 - Medicago Inc.
 - AnGes, Inc.
 - Inovio Pharmaceuticals
 - CureVac AG
 - Anhui Chongqing Zhifei Biological E Ltd
 - Research Institute for Biological Safety Problems
 - Chinese Academy of Medical Sciences
 - Clover Biopharmaceuticals AUS Pty Ltd
 - COVAXX / United Biomedical Inc., Asia
- 24 vacinas estão na fase I/II e fase II;
- 21 vacinas estão na fase I;

INTRODUÇÃO

Na perspectiva da saúde pública e socioeconômica, o desenvolvimento de uma vacina segura e eficaz para a população é uma das mais importantes ações de combate à Covid-19.

Considerando os princípios e diretrizes do Sistema Único de Saúde (SUS), o acesso a vacinas revela-se como parte integrante do direito à saúde, uma vez que se trata de uma tecnologia eficaz na prevenção de doenças, com excelente perfil de custo-benefício.

Nesse sentido, a execução de ações voltadas à obtenção de vacina segura e eficaz contra SARS-CoV-2 é uma prioridade no âmbito das ações governamentais de enfrentamento da emergência da Covid-19 em todo o mundo. A vacinação contra Covid-19 pode prevenir e conter a transmissão do SARS-CoV-2, reduzindo a morbimortalidade associada à doença e os impactos sociais e econômicos no Brasil.

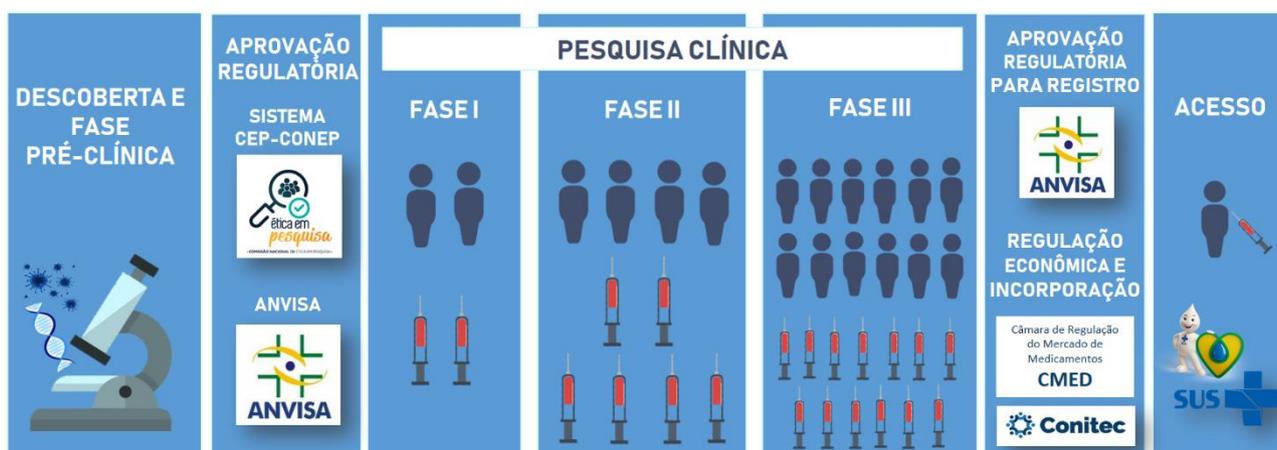
Em circunstâncias normais, o tempo para o desenvolvimento completo de uma vacina para uso em humanos pode levar, em média, 15 a 20 anos e envolve diversas fases de avaliação¹. A partir do conhecimento acumulado com os coronavírus Sars-CoV (causador da síndrome respiratória aguda grave) e MERS-CoV (causador da síndrome respiratória do Oriente Médio), responsáveis por epidemias anteriores, foi possível acelerar o desenvolvimento de uma vacina contra SARS-CoV-2, tendo em vista que são vírus pertencentes à mesma família.

Assim, diante da emergência global, estima-se que o desenvolvimento da vacina contra SARS-CoV-2 ocorra no menor tempo possível, sem descuidar do fundamental cumprimento de todas as etapas de desenvolvimento de pesquisa conforme as regulamentações nacionais e internacionais².

Desenvolvimento de vacinas

Visando a uma melhor compreensão de todo o processo envolvido no desenvolvimento de vacinas, desde a concepção (identificação do antígeno) e sua fase inicial da pesquisa científica em laboratórios com testes em animais, passando por pesquisas clínicas envolvendo seres humanos, até a aprovação regulatória para registro, e as etapas seguintes relacionadas ao acesso e disponibilização da vacina para a população, a seguir são apresentadas as principais etapas e atores envolvidos nesse processo (**Figura 1**).

Figura 1. Representação esquemática resumida das etapas de desenvolvimento, aprovação regulatória e acesso de uma vacina no Brasil.



Fonte: Elaboração própria (CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS, 2020).

Etapas de Descoberta e Pesquisa pré-clínica

Inicialmente, é importante contextualizar que as etapas de descoberta e fase pré-clínica se referem à realização de estudos experimentais em células (*in vitro*) e em modelos animais (*in vivo*), desenvolvidos antes de começar as pesquisas em seres humanos para descobrir se um medicamento, procedimento ou tratamento pode ser útil³. Mais recentemente, também tem sido usada para esta etapa a denominação de “estudos não-clínicos”, considerando que no processo de desenvolvimento clínico de uma tecnologia, alguns estudos *in vitro* e em animais podem ser realizados mesmo após o início das pesquisas em seres humanos.

Em linhas gerais, o desenvolvimento de uma vacina inicia-se com a pesquisa aplicada em laboratório, a fim de investigar a estrutura do vírus, seu comportamento e possíveis receptores/alvos, a partir dos quais um protótipo de vacina possa ser desenvolvido. O protótipo é, então, testado em cultura de células *in vitro* e posteriormente em animais *in vivo* (p.ex. camundongos e macacos) para avaliar a segurança, a atividade biológica na produção de resposta imune (imunogenicidade) e a formulação do produto. Estão envolvidos nesta fase pesquisadores de universidades, centros de pesquisa, *biotechs* e laboratórios farmacêuticos, sejam eles públicos ou privados.

Com relação à formulação do produto, utiliza-se uma plataforma tecnológica de vacina, que pode ser definida como a tecnologia aplicada no processo de produção dos imunizantes (antígenos) das vacinas que estimularão a resposta imunológica no indivíduo. Cada plataforma caracteriza-se por ser uma tecnologia basilar, que utiliza mecanismos muito semelhantes (dispositivo, vetor ou linha celular), empregados para múltiplos alvos de vacinas (diferentes patógenos)⁴.

Atualmente, existem sete principais tipos de plataformas tecnológicas de vacinas (Vírus Inativado, Vírus Atenuado, Vetor Viral, Subunidade Proteica, Partículas Semelhantes a Vírus - VLP, DNA e RNA), que têm sido utilizadas para produzir vacinas contra SARS-CoV-2^{5,6}. Essas plataformas podem ser agrupadas em quatro grandes grupos:

- i. Vacinas de vírus: o próprio vírus alvo é processado para ser inoculado no organismo e estimular a resposta imunológica. Podem ser de vírus atenuado (virulência é reduzida a níveis considerados seguros e o próprio vírus se replica lentamente no corpo do indivíduo) ou vírus inativado (partes do vírus alvo são associadas a um microrganismo, inoculado no corpo do indivíduo).
- ii. Vacinas de proteínas: proteínas do vírus alvo são produzidas laboratorialmente para serem inoculadas no organismo humano. Podem ser categorizadas como vacina de subunidade proteica (proteínas virais são purificadas em laboratório e inoculadas no indivíduo) ou de partículas semelhante a vírus, conhecidas como *virus-like particle* (VLP), produzidas em laboratório com uma estrutura semelhante ao vírus alvo, porém sem a presença de material genético, na qual são acopladas proteínas imunogênicas (antígenos) do vírus alvo. Toda essa estrutura é inoculada no indivíduo.
- iii. Vacinas de vetor viral: utiliza a estrutura de um outro vírus, como um adenovírus, para produzir proteínas do vírus alvo no corpo do indivíduo vacinado. Esse vírus modificado (recombinante) é inoculado no organismo do indivíduo.
- iv. Vacinas de ácidos nucleicos: têm como base a utilização de material genético do vírus alvo (DNA ou RNA), programados para estimular a produção de antígenos do vírus alvo pelas próprias células do indivíduo vacinado, estimulando a resposta imune. No caso das vacinas de DNA, estruturas genéticas bacterianas, conhecidas como plasmídeos, são modificadas para conterem o DNA do vírus alvo e viabilizarem a entrada nas células do indivíduo. Já a vacina de RNA, também utiliza um plasmídeo modificado com material genético do vírus alvo, a partir do qual é produzido o mRNA, que é colocado dentro de uma estrutura de nanopartícula lipídica para que entre na célula do indivíduo quando inoculado.

As vacinas licenciadas para uso humano e mais usadas atualmente utilizam plataformas tecnológicas clássicas, baseadas em vírus ou em proteínas, que possuem histórico de bons resultados de segurança e eficácia.

A maior parte das plataformas tecnológicas para vacinas contra SARS-CoV utiliza a glicoproteína *spike* (S), presente no SARS-CoV-2, como principal antígeno-alvo para o desenvolvimento do novo imunizante. O processo de infecção pelo vírus SARS-CoV-2 acontece quando a glicoproteína *spike* (S) desse vírus se liga ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) da célula humana, desencadeando respostas imunológicas, como a produção de anticorpos neutralizantes⁷.

O detalhamento sobre cada uma dessas plataformas tecnológicas utilizadas no desenvolvimento de vacinas, o mecanismo de ação da vacina e suas respectivas características encontram-se no apêndice 2.

Aprovação regulatória para o desenvolvimento de pesquisas clínicas

No Brasil, uma pesquisa clínica só pode iniciar a partir da aprovação de seus protocolos pelos órgãos do Sistema CEP/Conep (Comitês de Ética em Pesquisa e Comissão Nacional de Ética em Pesquisa), conforme as diretrizes da Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012⁸. Os CEP e a Conep procedem com a avaliação dos aspectos éticos das pesquisas que envolvem seres humanos.

No caso de vacinas que utilizem microrganismos em sua produção é necessária avaliação e aprovação pela Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio), conforme previsto na Resolução Normativa nº 21, de 15 de junho de 2018⁹.

Também é necessário obter a aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que analisa a conformidade do protocolo do estudo clínico e de todas as etapas realizada previamente, reunidas em documentação apresentada pelo patrocinador do estudo, conforme a legislação sanitária vigente¹⁰, para garantir segurança, qualidade e padronização na condução da pesquisa e do produto investigacional. Nesse aspecto, destaca-se que para sua análise, a Anvisa utiliza manuais harmonizados internacionalmente, a exemplo do *E6 Good Clinical Practice do International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*¹¹.

Pesquisa Clínica

Obtido sucesso nas etapas anteriores, prossegue-se para a realização da pesquisa clínica, definida como aquela realizada em seres humanos, com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia de um procedimento ou tecnologia em teste, na qual o pesquisador interage direta ou indiretamente com os participantes, o que inclui o manejo dos seus dados e/ou dos seus materiais biológicos¹². Os ensaios clínicos de vacinas ocorrem em diferentes fases com características específicas, conforme segue abaixo:

Ensaio clínico de fase I: a vacina candidata é administrada em um pequeno número de participantes (adultos saudáveis), a fim de avaliar principalmente a segurança, bem como a dosagem e a capacidade inicial de estimular o sistema imunológico.

Ensaio clínico de fase II: a candidata é administrada em centenas de participantes para obter mais dados sobre segurança (avaliações das diferentes dosagens em relação aos eventos adversos), bem como avaliar a capacidade de a vacina estimular o sistema imunológico (imunogenicidade).

Ensaio clínico de fase III: a vacina é administrada em centenas a milhares de participantes, visando a confirmar a sua eficácia e segurança, conhecendo mais dados sobre imunogenicidade e reações adversas em grupos variados de indivíduos (crianças e idosos, por exemplo). Trata-se da última fase antes do registro na Anvisa, que permite que a vacina seja comercializada e disponibilizada no Brasil.

Estudos de fase IV: realizados após o registro da vacina e aprovação para comercialização, essa fase também é conhecida como farmacovigilância. São estudos de grande porte que visam monitorar os efeitos da vacina a fim de gerar dados adicionais de segurança e eficácia em médio e longo prazo, inclusive definição do período de proteção da vacina.

Em alguns casos pode-se encontrar sobreposição de fases dos estudos, conforme novos dados são gerados, por exemplo, fase I/II, fase II/III.

Cumprir reiterar a obrigatoriedade do atendimento a diversos procedimentos regulatórios para a realização de pesquisa clínica com vacina no Brasil. É atribuição da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) avaliar se todos os direitos e garantias dos participantes de pesquisa estão sendo previstos no protocolo de pesquisa e demais documentos do estudo clínico que são

elaborados pelo desenvolvedor (patrocinador do estudo), conforme Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466, de 12 de dezembro de 2012⁸, e atos normativos correlatos.

O principal ato normativo sanitário que regulamenta a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil trata-se da Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa - RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015¹⁰, e suas atualizações. Cabe à Anvisa autorizar a realização dos ensaios clínicos, a partir da avaliação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento, documento que reúne especialmente o protocolo clínico e a brochura do investigadorⁱ. Depois de realizadas todas as fases da pesquisa clínica, e de posse dos resultados, a Anvisa decide pela autorização do registro do produto no país.

É importante registrar o empenho das autoridades regulatórias no país, a fim de tornar mais céleres as análises ética e sanitária durante a pandemia, conforme padrões e regulamentos vigentes. Em relação à análise e aprovação ética do protocolo de pesquisa, a Conep também instituiu um regime de atividade em caráter de urgência, com tramitação especial dos projetos sobre Covid-19 avaliados pelo Sistema CEP/Conep¹³. Além disso, com o objetivo de minimizar os potenciais riscos à saúde e a integridade dos participantes de pesquisas, pesquisadores e membros dos comitês de ética em pesquisa (CEP), a Conep publicou orientações para a condução das pesquisas e atividades dos CEP durante a pandemia provocada pelo novo coronavírus¹⁴.

Cabe ainda esclarecer que, durante o desenvolvimento de um ensaio clínico, por motivo de segurança, como na ocorrência de evento adverso grave (EAG), a Anvisa e/ou a Conep pode suspender o estudo. Trata-se de procedimento previsto nos atos normativos dessas instituições e nas normas de Boas Práticas Clínicas, para que se possa avaliar os dados da notificação, a causalidade entre o EAG e a intervenção (vacina) e o risco/benefício da continuidade do estudo para os participantes de pesquisa^{10,15}.

Aprovação do registro sanitário da vacina pela Anvisa

Após comprovação da eficácia e segurança da vacina, para que ela seja comercializada e disponibilizada no país, a empresa desenvolvedora deverá solicitar o registro sanitário da Anvisa, submetendo para análise os documentos técnicos e regulatórios com dados de segurança e eficácia, bem como da qualidade da vacina, conforme exigido nas normativas.

Por se tratar de um produto biológico, a vacina deve atender aos requisitos para a concessão ou renovação de registro do produto pela Anvisa dispostos na RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010¹⁶.

Além disso, diante do contexto da pandemia, destacam-se outras normativas da Anvisa, a saber: RDC nº 348, de 17 de março de 2020¹⁷ (posteriormente alterada pela RDC nº 415, de 26 de agosto de 2020¹⁸), que trata sobre a priorização de análise de pedidos de registro de medicamentos/produtos biológicos durante a pandemia; Instrução Normativa nº 77, de 17 de novembro de 2020¹⁹, que dispõe sobre o procedimento de submissão contínua de dados técnicos

ⁱ Compilado de dados clínicos e não clínicos sobre o(s) medicamento(s) experimental (ais), que tenham relevância para o seu estudo em seres humanos¹⁰.

para o registro de vacinas contra Covid-19; e RDC nº 444, de 10 de dezembro de 2020²⁰, que estabelece a autorização temporária de uso emergencial de vacinas contra a Covid-19.

Regulação do Preço

Para autorização da comercialização da vacina no Brasil, também é necessário que seja estabelecido o preço pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), órgão interministerial responsável pela regulação econômica do mercado de medicamentos no Brasil, do qual a Anvisa é a Secretaria-Executiva, conforme disposto na Resolução SE/CMED nº 2 de 05 de março de 2004²¹. A partir deste momento, a vacina está autorizada para comercialização no país.

No contexto da pandemia, a CMED instituiu a Resolução nº 6, de 21 de dezembro de 2020, que estabelece procedimentos para a análise dos Documentos Informativos de Preço (DIP) referentes aos pedidos de precificação das vacinas contra a Covid-19. De acordo com a Resolução, será adotado procedimento específico para precificação das vacinas contra a Covid-19, a saber: os DIP referentes aos pedidos de precificação das vacinas contra a Covid-19 serão de competência originária do Comitê Técnico-Executivo da CMED; as vacinas decorrentes de autorização temporária de uso emergencial não serão objeto de análise da CMED; e as vacinas destinadas ao Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a Covid-19 ou à venda para órgãos da União, ou de qualquer dos entes subnacionais, poderão ser comercializadas pelo preço proposto protocolizado no DIP junto à CMED, até que sobrevenha a decisão final da CMED²².

Incorporação no Sistema Único de Saúde - SUS

O processo de incorporação de tecnologias no SUS foi regulamentado pela Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011²³, da qual destaca-se:

Art. 19-Q. A incorporação, a exclusão ou a alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, são atribuições do Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS.

(...)

§ 2º O relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS levará em consideração, necessariamente:

I - as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, produto ou procedimento objeto do processo, acatadas pelo órgão competente para o registro ou a autorização de uso;

II - a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas, inclusive no que se refere aos atendimentos domiciliar, ambulatorial ou hospitalar, quando cabível.

Complementarmente, o Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011²⁴, que dispõe sobre a composição, competências e funcionamento da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo SUS.

Programa Nacional de Imunizações – PNI

O Ministério da Saúde, por meio do Programa Nacional de Imunizações (PNI), oferece, no Calendário Nacional de Vacinação, todas as vacinas recomendadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS), além de imunobiológicos especiais de alto custo financeiro, para grupos em situação de maior risco, nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE). Com um rígido controle de qualidade, segue os padrões dos mais eficientes e confiáveis programas de vacinação do mundo²⁵.

Atualmente, as vacinas passaram a ter um alto valor agregado, em função dos avanços tecnológicos decorridos dos processos de produção, diferentemente daquelas que foram introduzidas nos primeiros calendários vacinais, que tinham custos mais acessíveis. Assim, para definir se uma nova vacina deve ser incorporada ao PNI considera-se não somente o impacto na morbimortalidade da doença, como também seu custo efetividade, ou seja, se produz benefícios à saúde e reduz os custos relacionados a esta doença (tratamento, hospitalização, dias de trabalho/estudo perdidos pelo paciente e ou seus familiares e sobrevida)²⁶.

A tomada de decisão de introdução de novas vacinas ainda é subsidiada por discussões realizadas no âmbito da Câmara Técnica Assessora em Imunização e Doenças Transmissíveis, instituída por meio da Portaria Ministerial GAB/SVS nº 28, de 03 de setembro de 2020²⁷. Esta Câmara se constitui em fórum de assessoramento à Secretaria de Vigilância em Saúde, sobre aspectos técnicos e científicos, referentes às ações do PNI nas questões de imunizações²⁶.

Nos casos de vacinas já registradas no Brasil e incorporadas ao SUS, cuja pactuação do financiamento tripartite seja pela aquisição de responsabilidade do MS, isto é, de aquisição centralizada e distribuição pelo MS às Secretarias Estaduais de Saúde, destaca-se o papel fundamental do PNI²⁵.

No âmbito da organização das ações de imunização, o PNI elabora documentos técnicos contendo orientações sobre os produtos, estratégia de vacinação, público-alvo, esquema vacinal, meta, sistema de informação, farmacovigilância e logística de distribuição, considerando as características da vacina (p.ex. condições de armazenamento e prazo de validade). Em paralelo, são elaboradas campanhas publicitárias para veiculação na mídia, com orientações e convocando a população a comparecer aos serviços de saúde para a vacinação. Também são elaborados documentos técnicos para a promoção do acesso e do uso racional da vacina, orientando profissionais de saúde, gestores e população quanto à importância da adesão à vacinação.

Cabe destacar que, em 16/12/2020, o Ministério da Saúde realizou o lançamento oficial do Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a Covid-19. O Plano tem por objetivo instrumentalizar as instâncias gestoras na operacionalização da vacinação contra a covid-19. O documento está organizado em 10 eixos, a saber: 1) Situação epidemiológica e definição da população-alvo para vacinação; 2) Vacinas Covid-19; 3) Farmacovigilância; 8 4) Sistemas de

Informações; 5) Operacionalização para vacinação; 6) Monitoramento, Supervisão e Avaliação; 7) Orçamento para operacionalização da vacinação; 8) Estudos pós-marketing; 9) Comunicação; 10) Encerramento da campanha de vacinação²⁸.

Produção Nacional de Vacinas

A produção de vacinas é um processo de alta complexidade e especificidade em toda a sua cadeia produtiva. O Brasil é reconhecido internacionalmente por sua expertise no campo da produção em larga escala e exportação de vacinas. De acordo com a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), além de distribuir 25 tipos de vacinas gratuitamente, o país ainda se destaca pelo fato de exportar vacinas para mais de 70 países. Os dois institutos públicos de referência, que respaldam essas marcas, são o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), e o Instituto Butantan. Ambos institutos são responsáveis por pesquisar novas tecnologias, além de desenvolver e produzir vacinas em território nacional para abastecimento da rede SUS.

Com foco em inovação tecnológica, Bio-Manguinhos/Fiocruz dispõe de instalações que atendem às legislações vigentes e às exigências de Boas Práticas de Fabricação (BPF), bem como a certificação de qualidade de seus laboratórios, com serviços tecnológicos voltados ao desenvolvimento de novos produtos com confiabilidade de resultados. Atualmente, o Instituto é responsável pela produção das vacinas de vírus atenuado, como a DTP-Hib (difteria, tétano e coqueluche - DTP; *Haemophilus influenzae* do sorotipo B - Hib), Tetravalente Viral, Poliomielite Oral, Febre Amarela, Rotavírus Humano e Tríplice Viral, e vacinas de vírus inativado, como a de Poliomielite Inativada²⁹.

Já o Instituto Butantan, produz vacinas de vírus inativado, como a influenza trivalente sazonal, DTP, raiva inativada e hepatite A; vacina baseada em subunidade proteica, como a de hepatite B recombinante; e vacina baseada em proteína recombinante, como a de HPV. Além disso, outros projetos de vacinas contra vírus estão em desenvolvimento para solicitação de registro na Anvisa, como vacinas inativadas contra influenza, e vacina atenuada contra o vírus da dengue³⁰.

O investimento no Complexo Industrial da Saúde promove a estruturação, desenvolvimento e consolidação de laboratórios nacionais, impulsionando a produção tanto de medicamentos e insumos quanto de vacinas³¹, favorecendo a independência tecnológica em relação a estas tecnologias e potencializando a capacidade produtiva em saúde no Brasil.

OBJETIVO

Esse documento foi elaborado pela Coordenação-Geral de Ações Estratégicas em Pesquisa Clínica – CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS com a finalidade de monitorar informações sobre o desenvolvimento global de vacinas contra SARS-CoV-2 e auxiliar a gestão do Ministério da Saúde no processo estratégico de avaliação técnica e científica de vacinas.

MÉTODOS

Diante do cenário global de desenvolvimento das vacinas, buscou-se apresentar neste relatório um conjunto de informações técnicas e científicas a respeito de cada candidata à vacina contra SARS-CoV-2 em fase clínica de desenvolvimento. São elas: nome do desenvolvedor; país; nome da vacina; plataforma tecnológica; fase de desenvolvimento; registros dos ensaios clínicos; detalhes dos ensaios clínicos; Publicações e outras informações. No apêndice 1 é possível encontrar mais detalhes sobre os campos utilizados na padronização do conteúdo técnico-científico de cada candidata à vacina.

As informações presentes neste relatório foram extraídas de diversas fontes, conforme percurso metodológico descrito a seguir.

1. Mapeamento de vacinas em fase de desenvolvimento pré-clínico e clínico

Para a composição de informações sobre as fases de desenvolvimento pré-clínica ou clínica que se encontram as candidatas à vacina contra SARS-CoV-2, foram consultados repositórios desenvolvidos por instituições ligadas a universidades, centros de pesquisa, iniciativas ou organizações globais no contexto da Covid-19:

- “*Draft landscape of Covid-19 candidate vaccines*”⁶, disponibilizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em seu sítio eletrônico;
- “*Covid-19 vaccine development pipeline*”, disponibilizado pela *London School of Hygiene & Tropical Medicine*³²;
- “*Covid-19 vaccine Tracker*”, disponibilizado pelo *Milken Institute*³³;
- “*Covid-19 Vaccine & Therapeutics Tracker*”, disponibilizado pela *BioRender*³⁴;
- “*Biopharma products in development for Covid-19*”, iniciativa da *BioWorld – Clarivate Analytics*³⁵;
- “*Gavi – Covid-19*”, disponibilizado pela *Gavi – The Global Alliance for Vaccines and Immunizations*³⁶;
- “*CEPI – Covid-19*”, disponibilizado pela *CEPI – Coalition for Epidemic Preparedness Innovation*³⁷.

Reitera-se que, para fins deste documento, não foram consideradas vacinas que já foram licenciadas para uso em outras doenças como, por exemplo, vacinas para tuberculose (vacina BCG), meningite (vacina ACWY) ou sarampo, caxumba e rubéola (vacina MMR) e que tem como objetivo obter dados de eficácia para solicitação de reposicionamento.

2. Detalhamento de informações sobre registros dos ensaios clínicos com as vacinas

Para o detalhamento das informações relacionadas aos ensaios clínicos registrados mundialmente, foram consultadas e coletadas as informações provenientes das seguintes bases de dados: *ClinicalTrials.gov* dos EUA; *International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)*, da OMS, e Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC). Essas informações são dinâmicas e estão constantemente sendo atualizadas pelos pesquisadores responsáveis e patrocinadores, conforme os estudos avançam.

Foi consultada a edição atualizada do Boletim de Ética em Pesquisa³⁸, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – Conep, a fim de coletar informações sobre protocolos de pesquisas científicas que envolvem testes de vacinas em seres humanos no Brasil. O sítio eletrônico da Anvisa também foi verificado, a fim de obter informações sobre os ensaios clínicos aprovados no Brasil³⁹.

Algumas candidatas à vacina contra SARS-CoV-2 são produtos biológicos que já foram licenciados para o uso em outras doenças como tuberculose e meningite, por exemplo, e buscam dados de eficácia para solicitação de reposicionamento para Covid-19. Essas vacinas com proposta de reposicionamento encontram-se nas fases III e IV de desenvolvimento e não foram objeto de detalhamento no presente relatório.

Também não foram incluídas no presente relatório, as candidatas à vacina ou produtos biológicos onde, no registro do ensaio clínico, consta que o produto em investigação tem o propósito de tratamento (isto é, quando pretende-se empregar a tecnologia para tratar uma infecção por SARS-CoV-2 confirmada).

3. Busca por manuscritos e artigos científicos das vacinas em fase clínica de desenvolvimento

Para as vacinas que se encontram na fase clínica de desenvolvimento, foram realizadas buscas de artigos científicos e manuscritos (*preprints*) nas bases de dados *PubMed*, *medRxiv* e *bioRxiv*, utilizando como estratégia de busca os seguintes termos: “*Covid AND vaccine*”; “*SARS-CoV-2 AND vaccine*”; “*2019-n-Cov AND vaccine*”; “*Covid AND immunization*”; “*SARS-CoV-2 AND immunization*”; “*2019-n-Cov AND immunization*” e (“*coronavirus*” or “*Covid-19*” or “*sars-cov-2*”) AND (“*vaccine*” OR “*vaccination*”).

Adicionalmente, foram consultados os principais achados de publicações disponíveis no documento “Informe Diário de Evidências”⁴⁰, elaborado pelo Dicit/SCTIE/MS, que utiliza as seguintes bases para a busca na literatura: *PubMed*, *Embase*, *Biblioteca Cochrane*, *BVS*, *medRxiv*, *LitCovid-NIH*, *NLM*, *bioRxiv*, *Global Index Medicus*, *NEJM*, *BMJ*, *The Lancet*, *JAMA*, *Clinicaltrials.gov*, *CEBM-Oxford*, *WHO blueprint* e *Wiley Online Library*.

Os artigos científicos publicados em periódicos revisados por pares (*paper*) são recursos importantes e reconhecidos para a comunicação dos resultados de pesquisa⁴¹, sendo, portanto, relevante a contextualização do processo de publicação. Toda pesquisa deve ser conduzida e norteadas por um método científico reprodutível, observados os preceitos de boas práticas éticas e regulatórias. Tal processo é demorado, podendo levar vários meses, e exige um esforço significativo da equipe envolvida na pesquisa⁴².

Para que haja a aprovação e publicação formal em uma revista científica (periódico), uma versão final do artigo (manuscrito) passa por um rigoroso processo de revisão editorial, que inclui o

exame minucioso denominado “revisão por pares”, em que o texto é apreciado por especialistas no tema (pareceristas *ad hoc*) que balizam suas contribuições em guias de boas práticas internacionalmente aceitos e buscam identificar pontos fracos ou outras situações nas quais o manuscrito precisa de aperfeiçoamento. Após os ajustes solicitados pelos editores, chega-se a uma versão final aprovada e que aguardará a publicação em edição da revista.

No que tange às informações científicas relacionadas à pandemia pelo novo coronavírus, ressalta-se o chamado *fast track* das publicações científicas, reduzindo-se o tempo entre a submissão e a publicação dos artigos em revistas científicas⁴³.

Uma modalidade de divulgação dos resultados de pesquisa que tem se tornado bastante comum é a disponibilização do manuscrito no formato de “pré-impressão” (denominado de *preprint*), dando a oportunidade de acelerar a disseminação de descobertas científicas e possibilitando que outros cientistas, tomadores de decisão e sociedade em geral apreciem, discutam e comentem dados disponibilizados de forma preliminar e não revisados por pares. Portanto, pondera-se que os *preprints* podem relatar informações que ainda não foram endossadas pela comunidade científica⁴⁴.

Apesar dos prazos para a viabilização da comunicação científica e os avanços sem precedentes presenciados para a descoberta de uma vacina que interrompa a pandemia, ainda há um interstício de tempo entre o que está relatado na comunidade científica e o estágio em que uma pesquisa se encontra. No caso da pesquisa e desenvolvimento de vacinas, até que haja uma publicação no formato de artigo científico relatando, por exemplo, os resultados de ensaios clínicos de fase I, é bem provável que o estágio da pesquisa esteja em fases mais avançadas, como as fases II ou III.

4. Busca de informações adicionais sobre as vacinas

Como informação complementar, foram consultados os relatórios de consórcios e entidades internacionais sobre o tema de vacinas, notícias veiculadas em sítios da internet nacionais e internacionais, bem como *press releases* (comunicado de imprensa) das indústrias farmacêuticas e institutos de pesquisa que anunciaram testes com as vacinas.

A composição de dados adicionais foi suplementada com informações oriundas da base de dados *Cortellis – Clarivate Analytics*⁴⁵.

Outro elemento informado na perspectiva da prospecção de cada vacina, foi a participação em iniciativas globais de fomento e acesso descritas a seguir:

- *COVAX Facility*: pilar de vacinas do *Access to Covid-19 Tools Accelerator (ACT Accelerator)*, do qual o governo brasileiro atualmente participa. Trata-se de iniciativa conjunta da Organização Mundial de Saúde (OMS), *Gavi The Vaccine Alliance (GAVI)* e da *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI)* e tem como objetivo acelerar o desenvolvimento, fabricação e acesso a vacinas contra Covid-19⁴⁶.
- “*Operation Warp Speed*” (OWS): programa de fomento do governo dos Estados Unidos às vacinas mais promissoras contra SARS-CoV-2. Trata-se de uma parceria entre os componentes do Departamento de Saúde e Serviços Humanos (HHS) dos Estados Unidos,

incluindo os Centros para Controle e Prevenção de Doenças (CDC), a *Food and Drug Administration* (FDA), os Institutos Nacionais de Saúde (NIH), a Autoridade de Pesquisa e Desenvolvimento Biomédico Avançado (BARDA) e o Departamento de Defesa (DoD)⁴⁷.

RESULTADOS

Cenário global das vacinas em desenvolvimento contra SARS-CoV-2

O número de vacinas candidatas, com diferentes abordagens tecnológicas e provenientes de diferentes países, ilustra o esforço global na obtenção de uma tecnologia tão importante e necessária.

A partir das buscas realizadas desde 13 de abril até 31 de dezembro de 2020, foram identificadas 317 vacinas em desenvolvimento contra SARS-CoV-2, das quais 65 estão na fase clínica. A evolução do *pipeline* global, desde o início do monitoramento realizado por este Departamento, pode ser observada na **Tabela 1** a seguir.

Tabela 1. Histórico das buscas realizadas e do quantitativo de vacinas em desenvolvimento identificadas.

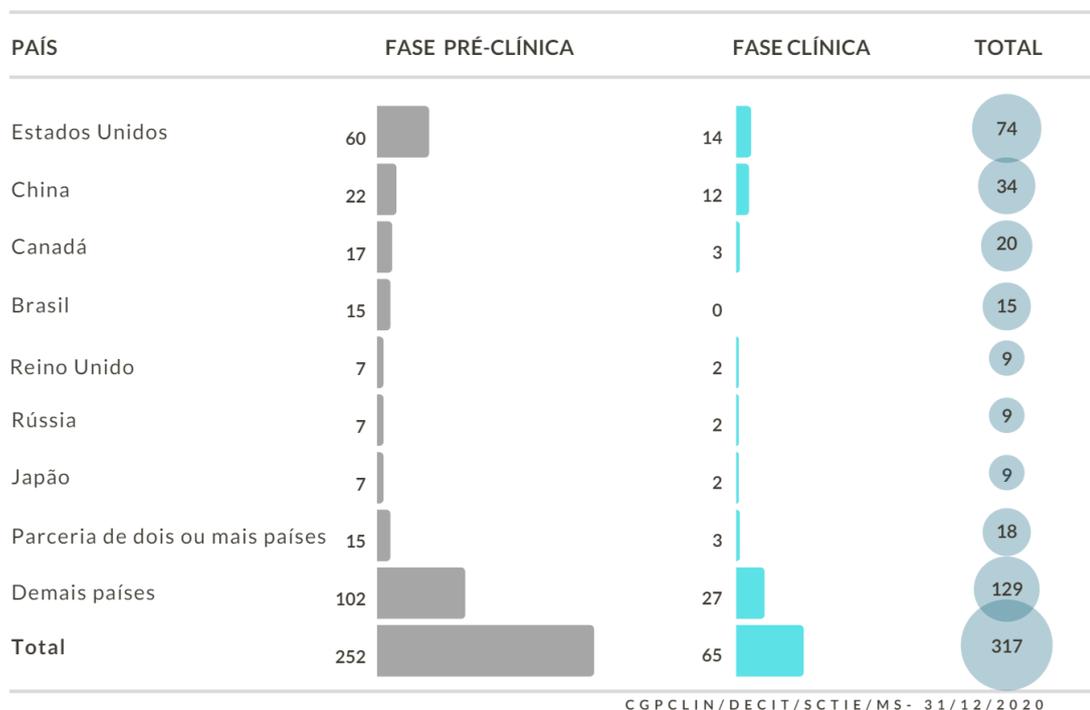
| Período da busca | Vacinas em fase pré-clínica (1) | Vacinas em fase clínica (2) | Total (1 + 2) |
|------------------|---------------------------------|-----------------------------|---------------|
| 13 e 14/04 | 66 | 12 | 78 |
| 21 a 24/04 | 95 | 13 | 108 |
| 08 a 12/05 | 155 | 14 | 169 |
| 08 a 10/06 | 183 | 16 | 199 |
| 24 a 26/06 | 179 | 27 | 206 |
| 10 a 15/07 | 194 | 31 | 225 |
| 27 a 31/07 | 198 | 33 | 231 |
| 10 a 14/08 | 199 | 35 | 234 |
| 24 a 28/08 | 200 | 43 | 243 |
| 01 a 25/09 | 209 | 45 | 254 |
| 01 a 23/10 | 219 | 51 | 270 |
| 01 a 23/11 | 227 | 58 | 285 |
| 01 a 31/12 | 252 | 65 | 317 |

Fonte: Monitoramento vacinas contra SARS-CoV-2 (CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS, 2020).

A grande maioria das candidatas está em fase inicial de desenvolvimento (**Figura 2**). Do total de candidatas identificadas, 252 estão na fase pré-clínica e 65 avançaram para a fase clínica, ou seja, estão realizando ensaios clínicos com seres humanos. Quanto aos países responsáveis por vacinas em fase clínica de desenvolvimento, Estados Unidos aparece com 14 vacinas, seguido por China (12), Canadá (3), Reino Unido (2), Rússia (2) e Japão (2). Três vacinas são desenvolvidas em parcerias de dois ou mais países (Estados Unidos e Alemanha).

Figura 2. Cenário de desenvolvimento de vacinas por país.

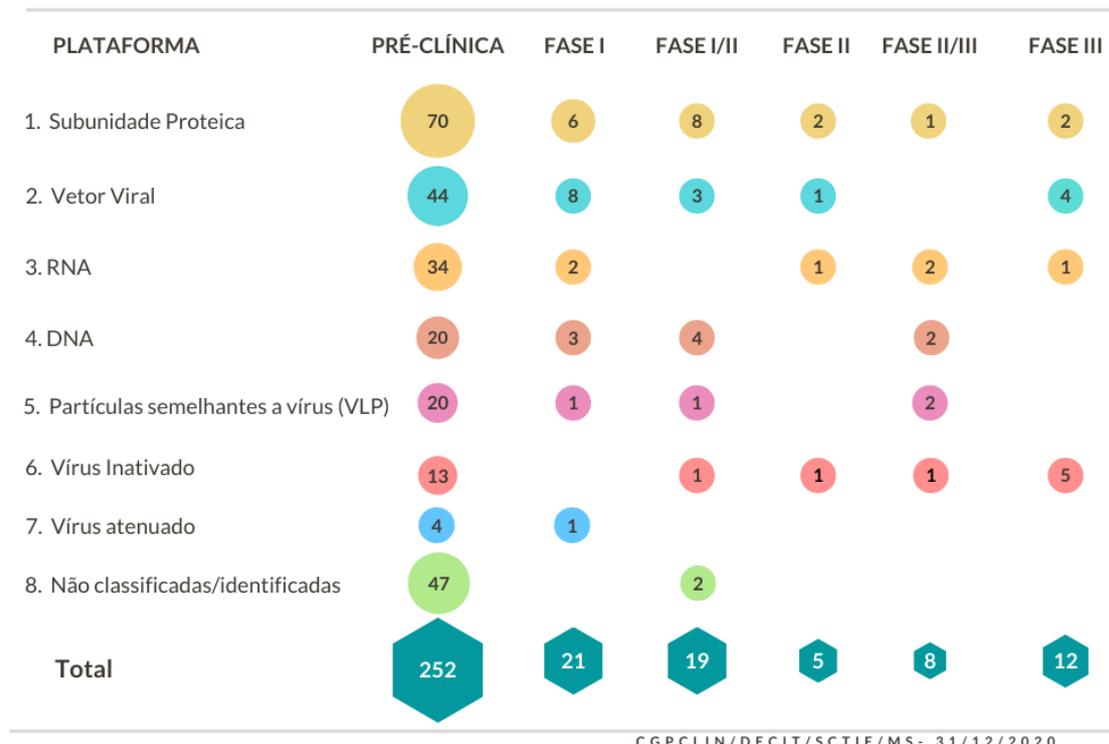
VACINAS CONTRA SARS-COV-2 | NÚMERO DE VACINAS EM DESENVOLVIMENTO POR PAÍS



Conforme ilustrado na **Figura 3**, as plataformas tecnológicas para vacinas contra SARS-CoV-2 em maior número de ocorrências foram as de subunidade proteica e vetor viral (replicante e não replicante). Um total de 49 candidatas apresentaram plataformas não classificadas/identificadas.

Figura 3. Plataformas tecnológicas e número de candidatas por fase de desenvolvimento.

VACINAS CONTRA SARS-COV-2 | FASES DE DESENVOLVIMENTO POR PLATAFORMA TECNOLÓGICA



Nesse cenário, foram identificadas as candidatas à vacina contra Sars-Cov-2 em desenvolvimento no Brasil, conforme apresentado no **Quadro 1**.

Quadro 1. Candidatas à vacina contra SARS-CoV-2 em desenvolvimento no Brasil.

| Desenvolvedor | Plataforma tecnológica / Tipo de vacina | Fase de desenvolvimento |
|--|---|-------------------------|
| Bio-Manguinhos/Fiocruz ⁴⁸ | Vacina sintética | Pré-clínica |
| Bio-Manguinhos/Fiocruz ⁴⁸ | Vacina baseada em subunidade proteica | Pré-clínica |
| Instituto René Rachou (Fiocruz/MG) / Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Vacinas (INCTV) ⁴⁹ | Vacina baseada em vetores virais | Pré-clínica |
| Instituto Butantan/ Dynavax / PATH ⁶ | Vacina de Vírus inativado | Pré-clínica |
| Instituto Butantan ⁵⁰ | Vesículas de membrana externa (<i>Outer membrane vesicles, OMVs</i>) em plataforma de múltiplos antígenos (<i>Multiple Antigen Presenting System, MAPS</i>) | Pré-clínica |
| Instituto Butantan* | Vacina baseada em partículas semelhantes a vírus (VLP – <i>Virus-Like Particle</i>) | Pré-clínica |

| Desenvolvedor | Plataforma tecnológica / Tipo de vacina | Fase de desenvolvimento |
|--|---|-------------------------|
| Instituto do Coração (Incor) da Faculdade de Medicina da USP (FMUSP)/ Universidade de São Paulo ^{51,52} | Vacina baseada em partículas semelhantes a vírus (VLP – <i>Virus-Like Particle</i>) | Pré-clínica |
| Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (USP)* | Ácido Nucleico (DNA) | Pré-clínica |
| Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (USP)* | Vacina baseada em nanopartículas | Pré-clínica |
| Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (USP)* | Vacinas baseadas proteína recombinante | Pré-clínica |
| Universidade Federal de Viçosa* | Vacina baseada em proteína recombinante | Pré-clínica |
| Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (USP) ⁵³ | Vacina baseada em nanopartículas | Pré-clínica |
| Universidade Federal do Paraná (UFPR)* | Vacina baseada em nanopartículas | Pré-clínica |
| Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)* | Ácido Nucleico (DNA) | Pré-clínica |
| Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo (USP)* | Vacina baseada em vetores virais | Pré-clínica |
| Empresa Farmacore em parceria com PDS Biotech e Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP-USP) ⁵⁴ | Vacina Versamune-CoV-2FC combina uma proteína recombinante com a nanotecnologia da plataforma Versamune | Pré-clínica |
| Universidade Federal do Rio de Janeiro** | Ácido Nucleico (RNA) | Pré-clínica |

Fonte: Monitoramento vacinas contra SARS-CoV-2 (CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS, 2020).

*Projetos de pesquisa contemplados com investimentos do Ministério da Saúde, Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação, e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, por meio da Chamada Pública MCTI/CNPq/CTSaúde/MS/SCTIE/Decit nº07/2020 para Contratação de pesquisas sobre Covid-19 e outras Síndromes Respiratórias Agudas Graves⁵⁵.

* * Projeto de pesquisa com apoio financeiro do Ministério da Saúde.

Publicações científicas e manuscritos de estudos clínicos

Destacam-se, a seguir, por ordem de publicação, durante o ano de 2020, relação dos manuscritos e/ou artigos científicos de estudos clínicos com as vacinas em fase clínica de desenvolvimento. O detalhamento de tais publicações consta nas fichas técnicas de cada vacina.

- **CanSino** – Em **22 de maio**, ocorreu a publicação de um artigo do estudo clínico de **fase I** e em **20 de julho**, publicou um estudo clínico de **fase II**;
- **Pfizer** – Em **01 de julho**, ocorreu a publicação de manuscrito (*preprint*) do estudo clínico de **fase I/II**. Em **20 de julho**, foi publicado um estudo complementar de fase I/II realizado em

centros de pesquisa na Alemanha. Em **12 de agosto**, foram publicados, no periódico Nature, os dados do estudo clínico de **fase I/II**. Em **28 de agosto**, foram publicados os dados de segurança e imunogenicidade referentes ao estudo de **fase I** e estes mesmos dados de **fase I** foram publicados em forma de artigo no periódico NEJM em **14 de outubro**. Em **30 de setembro**, foram publicados os dados complementares de fase I/II. Em **10 de dezembro** foram publicados os dados de eficácia e segurança de **fase II/III**. Em **11 de dezembro** foi disponibilizado um manuscrito com os dados de resposta imune celular correspondente ao ensaio de **fase I/II**.

- **Universidade de Oxford** – Em **20 de julho**, ocorreu a publicação de um artigo do estudo clínico de **fase I** e em **18 de novembro**, ocorreu a publicação dos dados do estudo clínico de **fase II**. Em **18 de novembro**, foram publicados os dados do estudo clínico de **fase II/III**. Em **08 de dezembro** ocorreu a publicação da análise parcial de quatro estudos de fase III, realizados no Reino Unido, Brasil e África do Sul. Em **17 de dezembro** foram divulgados os dados da resposta imune humoral e celular do estudo de fase I/II.
- **Moderna** – Em **14 de julho**, ocorreu a publicação de um artigo do estudo clínico de **fase I** e em **29 de setembro**, foram publicados os dados do estudo clínico de **fase I**. Em 06 de agosto foi publicado dados de um ensaio pré-clínico. Em **30 de dezembro** ocorreu a publicação dos dados de eficácia e segurança do ensaio de **fase III**.
- **Novavax** – Em **06 de agosto**, foram publicados os dados preliminares do estudo de **fase I/II (preprint)** e em **02 de setembro**, foram publicados os dados do estudo de **fase I/II**.
- **Sinovac** – Em **10 de agosto**, foram publicados dados do estudo clínico de **fase II**. Em **17 de novembro**, foram publicados dados do estudo clínico de **fase I/II**.
- **Sinopharm – Wuhan** – Em **13 de agosto**, foram publicados dados do estudo clínico de **fase I/II**.
- **Gamaleya** – Em **04 de setembro**, foram publicados os dados do estudo clínico de **fase I/II**.
- **Janssen** – Em **25 de setembro**, foram publicados os dados do estudo clínico de **fase I/II**. Em **28 de setembro** foi publicado um artigo com dados de um ensaio pré-clínico. Em **17 de novembro** foi disponibilizado um manuscrito com dados de um ensaio pré-clínico.
- **Bharat Biotech** – Em **12 de setembro** foi publicado dados de um ensaio pré-clínico. Em **15 de dezembro** foi disponibilizado um manuscrito com dados de um ensaio de fase I. Em **22 de dezembro** foi disponibilizado um manuscrito com dados de um ensaio de **fase II**.
- **Sinopharm – Beijing** – Em **15 de outubro**, foram publicados os dados do estudo clínico de **fase I/II**.
- **CureVac** – Em **09 de novembro**, foram publicados os dados do estudo clínico de **fase I**. Em 23 de dezembro foi disponibilizado um manuscrito com dados de ensaio pré-clínico.
- **Chinese Academy of Medical Sciences** – Em **06 de outubro**, foram publicados os dados do estudo clínico de **fase I**. Em **09 de novembro**, foram publicados os dados do estudo clínico de **fase II**.
- **University of Queensland** – Em **10 de outubro** foi disponibilizado um manuscrito com dados de ensaio pré-clínico.
- **Medicago** – Em **06 de novembro**, foram publicados os dados do estudo clínico de **fase I**.
- **Clover Biopharmaceuticals** – Em **04 de dezembro** foi disponibilizado um manuscrito com dados o estudo clínico de **fase I**.
- **Anhui Chongqing Zhifei Biological E** – Em **22 de dezembro** foi disponibilizado um manuscrito com dados do estudo clínico de **fase I e fase II**.
- **Inovio** – Em **23 de dezembro** foi publicado um artigo com dados preliminares do estudo clínico de **fase I**.

Vacinas em fase clínica de desenvolvimento

Das 65 vacinas que estão em estágio de desenvolvimento clínico nesse momento, 20 estão nas fases II/III e III (**Quadro 2**), 24 nas fases I/II e II (**Quadro 3**) e 21 na fase I (**Quadro 4**).

Quadro 2. Vacinas em fase clínica II/III e III de desenvolvimento.

| ID | Desenvolvedor(es) primário(s) | País | Plataforma | Estágio de desenvolvimento | Publicações | | COVAX Facility |
|----|---|---------------|--|----------------------------|-------------|---------|----------------|
| | | | | | Pré-clínica | Clínica | |
| 1 | University of Oxford | Reino Unido | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase III | ✓ | ✓ | ✓ |
| 2 | Sinovac Biotech Ltd. | China | Vírus inativado | Fase III | ✓ | ✓ | |
| 3 | Moderna, Inc. | EUA | Ácido Nucleico (RNA) | Fase III | ✓ | ✓ | ✓ |
| 4 | Sinopharm Group Co. Ltd. Wuhan | China | Vírus inativado | Fase III | | ✓ | |
| 5 | Sinopharm Group Co. Ltd. Beijing | China | Vírus inativado | Fase III | ✓ | ✓ | |
| 6 | Pfizer Inc. BioNTech SE | EUA/ Alemanha | Ácido Nucleico (RNA) | Fase II/III | ✓ | ✓ | |
| 7 | Janssen Pharmaceutical Companies Johnson & Johnson | Bélgica | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase III | ✓ | ✓ | |
| 8 | CanSino Biological Inc. | China | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase III | ✓ | ✓ | |
| 9 | The Gamaleya National Center of Epidemiology and Microbiology | Rússia | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase III | | ✓ | |
| 10 | Novavax Inc. | EUA | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase III | ✓ | ✓ | ✓ |
| 11 | Bharat Biotech International Ltd | Índia | Vírus inativado | Fase III | ✓ | ✓ | |
| 12 | Medicago Inc. | Canadá | Vacina de partículas semelhantes a vírus (VLP) | Fase II/III | | ✓ | |
| 13 | AnGes, Inc. | Japão | Ácido Nucleico (DNA) | Fase II/III | | | |
| 14 | Inovio Pharmaceuticals | EUA | Ácido Nucleico (DNA) | Fase II/III | ✓ | ✓ | ✓ |

| ID | Desenvolvedor(es) primário(s) | País | Plataforma | Estágio de desenvolvimento | Publicações | | COVAX Facility |
|----|---|-------------|--|----------------------------|-------------|---------|----------------|
| | | | | | Pré-clínica | Clínica | |
| 15 | CureVac AG | Alemanha | Ácido Nucleico (RNA) | Fase II/III | ✓ | ✓ | ✓ |
| 16 | Anhui Chongqing Zhifei Biological E Ltd | China | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase III | | ✓ | |
| 17 | Research Institute for Biological Safety Problems | Cazaquistão | Vírus Inativado | Fase II/III | | | |
| 18 | Chinese Academy of Medical Sciences | China | Vírus inativado | Fase I/II | | ✓ | |
| 19 | Clover Biopharmaceuticals AUS Pty Ltd | China | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I/III | ✓ | ✓ | ✓ |
| 20 | COVAXX / United Biomedical Inc., Asia | Taiwan | Vacina de partículas semelhantes a vírus (VLP) | Fase II/III | | | |

Fonte: Monitoramento vacinas contra SARS-CoV-2 (CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS, 2020).

Quadro 3. Vacinas em fase clínica I/II e II de desenvolvimento.

| ID | Desenvolvedor(es) primário(s) | País | Plataforma | Estágio de desenvolvimento | Publicações | | COVAX Facility |
|----|---------------------------------------|---------------|--|----------------------------|-------------|---------|----------------|
| | | | | | Pré-clínica | Clínica | |
| 1 | Instituto Finlay de Vacunas | Cuba | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase II | | | |
| 2 | Arcturus Therapeutics | EUA | Ácido Nucleico (RNA) | Fase II | ✓ | | |
| 3 | Beijing Wantai Biological Pharmacy | China | Vacina baseada em vetor viral replicante | Fase II | | | |
| 4 | Beijing Minhai Biotechnology Co. | China | Vírus Inativado | Fase II | | | |
| 5 | Aivita Biomedical, Inc. | EUA | Outra | Fase I/II | | | |
| 6 | Immunovative Therapies, Ltd. | EUA | Outra | Fase I/II | | | |
| 7 | Genexine, Inc. | Coreia do Sul | Ácido Nucleico (DNA) | Fase I/II | ✓ | | |
| 8 | AnGes, Inc. | Japão | Ácido Nucleico (DNA) | Fase I/II | | | |
| 9 | Zydus Cadila Cadila Healthcare Ltd. | Índia | Ácido Nucleico (DNA) | Fase I/II | | | |
| 10 | Kentucky BioProcessing, Inc. | EUA | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I/II | | ✓ | |

| ID | Desenvolvedor(es) primário(s) | País | Plataforma | Estágio de desenvolvimento | Publicações | | COVAX Facility |
|----|--|---------------|--|----------------------------|-------------|---------|----------------|
| | | | | | Pré-clínica | Clínica | |
| 11 | Federal Budgetary Research Institution State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector" (FBRI SRC VB VECTOR) | Rússia | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I/II | | | |
| 12 | Instituto Finlay de Vacunas | Cuba | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I/II | | | |
| 13 | Serum Institute of India Pvt Ltd | Índia | Vacina de partículas semelhantes a vírus (VLP) | Fase I/II | | | |
| 14 | Sanofi Pasteur | França | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I/II | ✓ | | ✓ |
| 15 | Merck Sharp & Dohme Corp | EUA | Vacina baseada em vetor viral replicante | Fase I/II | | | |
| 16 | Israel Institute for Biological Research (IIBR) | Israel | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase I/II | | | |
| 17 | Biological E. Ltd. | Índia | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I/II | | | |
| 18 | West China Hospital of Sichuan University | China | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase II | ✓ | | |
| 19 | Valneva | Reino Unido | Vírus Inativado | Fase I/IIa | | | |
| 20 | GeneOne Life Science, Inc. | Coreia do Sul | Ácido Nucleico (DNA) | Fase I/IIa | | | |
| 21 | Cellid Co., Ltd. | Coreia do Sul | Vacina baseada em vetor viral replicante | Fase I/IIa | | | |
| 22 | Akston Biosciences Corporation; University Medical Center Groningen | EUA e Holanda | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I/II | | | |
| 23 | Center for Genetic Engineering and Biotechnology (CIGB) | Cuba | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I/II | | | |
| 24 | Center for Genetic Engineering and Biotechnology (CIGB) | Cuba | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I/II | | | |

Fonte: Monitoramento vacinas contra SARS-CoV-2 (CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS, 2020).

Quadro 4. Vacinas em fase clínica I de desenvolvimento.

| ID | Desenvolvedor(es) primário(s) | País | Plataforma | Estágio de desenvolvimento | Publicações | | COVAX Facility |
|----|--|-------------|--|----------------------------|-------------|---------|----------------|
| | | | | | Pré-clínica | Clínica | |
| 1 | Imperial College London | Reino Unido | Ácido Nucleico (RNA) | Fase I | ✓ | | |
| 2 | Symvivo Corporation | Canadá | Ácido Nucleico (DNA) | Fase I | | | |
| 3 | Academy of Military Medicine Academy of Military Science of the Chinese People's Liberation Army (PLA) | China | Ácido Nucleico (RNA) | Fase I | ✓ | | |
| 4 | Vaxine Pty Ltd | Austrália | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I | | | |
| 5 | Medigen Vaccine Biologics Corp. | Taiwan | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I | ✓ | | |
| 6 | Institute Pasteur | França | Vacina baseada em vetor viral replicante | Fase I | ✓ | | ✓ |
| 7 | Adimmune Corporation | Taiwan | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I | | | |
| 8 | Reithera Srl. | Itália | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase I | ✓ | | |
| 9 | Vaxart, Inc. | EUA | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase I | ✓ | | |
| 10 | University Hospital Tuebingen | Alemanha | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I | | | |
| 11 | Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf | Alemanha | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase I | | | |
| 12 | ImmunityBio, Inc. | EUA | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase I | ✓ | | |
| 13 | Merck Sharp & Dohme Corp | EUA | Vacina baseada em vetor viral replicante | Fase I | | | |
| 14 | Entos Pharmaceuticals | Canadá | Ácido Nucleico (DNA) | Fase I | | | |
| 15 | Chulalongkorn University | Tailândia | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I | | | |
| 16 | Codagenix, Inc | EUA | Vírus vivo atenuado | Fase I | | | |
| 17 | Providence Health & Services | EUA | Ácido Nucleico (DNA) | Fase I | | | |
| 18 | City of Hope National Medical Center | EUA | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase I | | | |

| ID | Desenvolvedor(es) primário(s) | País | Plataforma | Estágio de desenvolvimento | Publicações | | COVAX Facility |
|----|-------------------------------------|----------------|--|----------------------------|-------------|---------|----------------|
| | | | | | Pré-clínica | Clínica | |
| 19 | Zhong Yi Anke Biotechnology Co. Ltd | China | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I | | | |
| 20 | Altimmune, Inc. | Estados Unidos | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase I | | | |
| 21 | Erciyes University | Turquia | Vírus Inativado | Fase I | | | |

Fonte: Monitoramento vacinas contra SARS-CoV-2 (CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS, 2020).

A seguir, é apresentado o conjunto de informações técnicas de cada uma das 65 vacinas que estão na fase clínica de desenvolvimento. As informações que constam nos campos “detalhes dos ensaios clínicos” e “Publicações”, foram descritas conforme apresentadas pelos desenvolvedores e artigos/manuscritos. No apêndice 1, está disponível o quadro com a padronização do conteúdo técnico e científico de cada candidata à vacina.

Para fins de acompanhamento histórico, também estão descritas, ao final da seção de resultados, as vacinas que tiveram o seu projeto de desenvolvimento encerrado.

Reitera-se que as informações a respeito de quaisquer vacinas, instituições ou empresas neste documento não constituem juízo de valor pelo Ministério da Saúde.

Vacinas em estágio de desenvolvimento clínico – fase III e fase II/III

| 1 | Universidade de Oxford | | | |
|---------------------------------------|--|-------------|-------------|-------------|
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | Universidade de Oxford, AstraZeneca, Inclusive Vaccines Alliance, R-Pharm, mAbxience, Liomont, Shenzhen Kangtai Biological Products, CSL, the Serum Institute of India, Gavi, Bill & Melinda Gates Foundation, Vaccines Manufacturing and Innovation Centre, Catalent Biologics, Cobra Biologics, Pall Life Sciences, HalixBV, Advent s.r.l., Merck KGaA, Vaccitech, Oxford Biomedica, Jenner Institute, Wuxi Biologics, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) | | | |
| País | Reino Unido | | | |
| Nome da vacina | AZD 1222/ChAdOx1 n-CoV19/ COVISHIELD | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em vetor viral não replicante | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase III | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04400838 EudraCT 2020-001228-32 ISRCTN90906759 | Fase II/III | Reino Unido | 1 e 2 doses |
| | NCT04536051 ISRCTN89951424 | Fase III | Brasil | 1 e 2 doses |

| | | | | |
|--------------------------------------|--|-----------|--|-------------|
| | NCT04516746 | Fase III | Estados Unidos, Argentina, Chile Colômbia e Peru | 2 doses |
| | CTRI/2020/08/027170 | Fase III | Índia | 2 doses |
| | NCT04540393 | Fase III | Rússia | 2 doses |
| | NCT04324606 ISRCTN15281137 EUCTR2020-001072-15-GB | Fase I/II | Reino Unido | 1 e 2 doses |
| | NCT04444674 PACTR202006922165132 | Fase I/II | África do Sul | 1 e 2 doses |
| | NCT04568031 | Fase I/II | Japão | 1 e 2 doses |
| | PACTR202005681895696 | Fase I/II | Quênia | 1 dose |
| | NCT04684446 | Fase I/II | Não informado | 2 doses |
| | NCT04686773 | Fase II | Azerbaijão | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>Os estudos fase II/III, registrados sob os códigos NCT04400838, EudraCT 2020-001228-32 e ISRCTN90906759, acrônimo COV002, referem-se a ensaio clínico para determinar a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina candidata ChAdOx1 nCoV-19, em esquema de 1 ou 2 doses, com previsão de recrutamento de 12.390 voluntários no Reino Unido, distribuídos em 11 grupos de estudo. Os grupos 1, 7 e 9 são compostos por adultos com idades entre 56-69 anos; os grupos 2, 8 e 10, por adultos com idade de 70 anos ou mais; os grupos 4, 5, 6 e 11, adultos de 18 a 55 anos; e o grupo 12 são adultos com HIV com idade entre 18 e 55 anos. O recrutamento do primeiro estudo de fase III (NCT04400838) no Reino Unido iniciou em 28/05/2020.</p> <p>O estudo de fase III registrado sob o número NCT04516746 refere-se a ensaio clínico para determinar a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina candidata ChAdOx1 nCoV-19, em esquema 2 doses, administradas com intervalo de 28 dias. O recrutamento teve início em 28/08/2020 e se encontra com o recrutamento aberto, com amostra estimada de 30.000 participantes dos Estados Unidos, Argentina, Colômbia, Chile e Peru.</p> <p>O estudo de fase II/III (CTRI/2020/08/027170) refere-se a ensaio clínico para determinar a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina candidata Covishield (vacina ChAdOx1 nCoV-19 fabricada no <i>Serum Institute of India</i>), administrada em regime de 2 doses com intervalo 28 dias, em adultos saudáveis entre 18 e 99 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 24/08/2020, com amostra estimada de 1.600 participantes na Índia.</p> <p>O estudo de fase III, registrado sob o código NCT04540393, refere-se a estudo clínico aberto, prospectivo, não comparativo, para avaliar segurança e imunogenicidade da vacina candidata ChAdOx1 nCoV-19, administrada por via intramuscular em esquema de 2 doses, com intervalo 28 dias, em adultos saudáveis acima de 18 anos, com amostra estimada de 100 participantes na Rússia.</p> <p>O estudo de fase I/II, cujo registro é NCT04444674, objetiva avaliar a segurança, imunogenicidade e eficácia da vacina ChAdOx1 nCoV-19, administrada por via intramuscular em esquema de 1 ou 2 doses, em adultos com idades entre 18 e 65 anos vivendo com e sem HIV na África</p> | | | |

do Sul. O estudo iniciou o recrutamento em 24/06/2020, com amostra estimada de 2.000 voluntários.

Os estudos de fase I/II, registrados sob os códigos NCT04324606, ISRCTN15281137 e EUCTR2020-001072-15-GB, acrônimo COV001, tem o objetivo de determinar a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19, administrada por via intramuscular em esquema de 1 ou 2 doses, em voluntários adultos saudáveis no Reino Unido com idades entre 18 e 55 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 23/04/2020, com amostra estimada de 1090 voluntários.

O estudo de fase I/II, registrado sob o número NCT04568031, objetiva determinar a segurança e imunogenicidade da vacina, administrada por via intramuscular em esquema de 1 ou 2 doses, em voluntários saudáveis acima de 18 anos no Japão. O estudo iniciou recrutamento em 23/08/2020, com amostra estimada de 256 participantes.

O estudo de fase Ib/II, registrado sob o número PACTR202005681895696, acrônimo COV004, possui delineamento simples-cego, randomizado e controlado para determinar a segurança, imunogenicidade e eficácia da vacina ChAdOx1 nCoV-19, administrada por via intramuscular em esquema de 1 dose, em voluntários adultos saudáveis no Quênia com idades entre 18 e 55 anos, com amostra estimada de 400 voluntários.

O estudo de fase I/II, registrado sob o código NCT04686773, refere-se a ensaio randomizado, aberto, multicêntrico, com o objetivo de avaliar segurança e imunogenicidade da vacina AZD1222, administrada em combinação com a vacina rAd26-S (adenovírus recombinante tipo 26, componente da vacina Gam-COVID-Vac, desenvolvida pela Gamaleya National Center of Epidemiology and Microbiology), em adultos maiores de 18 anos de idade. Ambas as vacinas serão administradas por via intramuscular, sendo AZD1222 administrada no D1 e rAd26-S no D29. O estudo tem previsão de iniciar o recrutamento em 10/02/2021, com amostra estimada de 100 participantes no Azerbaijão. Outro estudo semelhante de fase I/II, registrado sob o código NCT04684446 tem previsão de iniciar o recrutamento em 16/03/2021, com amostra estimada de 100 participantes, em local ainda não informado.

No Brasil:

Os estudos de fase III estão registrados sob os códigos ISRCTN89951424 e NCT04536051, acrônimo COV003, referem-se a ensaio clínico para determinar a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina candidata ChAdOx1 nCoV-19, administrada por via intramuscular em esquema de 1 e 2 doses, distribuídos em 4 grupos, com intervalo da segunda dose de 4 a 12 semanas. Ao todo, espera-se recrutar 10.300 voluntários com idade acima de 18 anos no Brasil. O estudo iniciou o recrutamento em 20/06/2020 e está acontecendo em 05 estados do país: São Paulo, Rio de Janeiro, Bahia, Rio Grande do Norte e Rio Grande do Sul.

Outras informações:

Em 23/11/2020, a Universidade de Oxford divulga, por meio do comunicado de *press release*, que a análise provisória da fase III do estudo indica que a vacina é 70,4% eficaz ao combinar dados de dois regimes de dosagem diferentes. A eficácia da vacina foi de 90% quando administrada no esquema de uma baixa dose seguida por uma segunda

| | |
|---------------------------|--|
| | <p>dose padrão e a eficácia da vacina foi de 62% quando foram administradas duas doses padrão. Ademais, não houve casos graves ou hospitalizados em voluntários que receberam a vacina⁵⁶.</p> <p>Em 08/12/2020 foram divulgados os resultados parciais da análise interina dos estudos de Fase III com a vacina AZD1222. Demonstrou-se que a vacina é segura e eficaz na prevenção de Covid-19 sintomática, da doença grave e da hospitalização. A análise provisória para eficácia foi baseada em 11.636 participantes do estudo de fase III no Reino Unido e no Brasil. As infecções sintomáticas foram observadas em 131 participantes nos ensaios de Fase III no Reino Unido e no Brasil. A vacina apresenta 70,4% de eficácia na prevenção de Covid-19 sintomático, ocorrendo mais de 14 dias após o recebimento de duas doses da vacina. Ao que se refere ao desfecho secundário de eficácia de prevenção da doença grave, não foi demonstrado nenhum caso de infecções graves ou hospitalizações no grupo da vacina⁵⁷.</p> |
| <p>Publicações</p> | <p>Em 13/05/2020 foi disponibilizado em formato de <i>preprint</i> o primeiro manuscrito com resultados de um estudo pré-clínico⁵⁸ em modelos animais de camundongos e macacos <i>rhesus</i> cujo objetivo foi demonstrar que a vacina ChAdOx1 nCoV-19, administrada em dose única, é capaz de gerar uma resposta imunológica e, assim, provocar respostas, humoral (produção de anticorpos) robusta e celular (mediada por células). Em camundongos, a vacina produziu respostas de produção de anticorpos de forma robusta e celulares. Anticorpos neutralizantes específicos de vírus foram detectados em todos os camundongos vacinados, enquanto no grupo controle (sem vacinação) nenhuma neutralização foi detectada. Uma forte resposta do tipo Th1 foi detectada após a vacinação, apoiada por altos níveis de IFN-γ e TNF-α, e baixos níveis de IL-4 e IL-10. Em macacos <i>rhesus</i>, a partir da administração de uma única dose da vacina, também foi observada uma resposta imune humoral e celular. Os animais foram vacinados 28 dias antes do desafio com SARS-CoV-2. Os anticorpos específicos da proteína <i>spike</i> do SARS-CoV-2 estavam presentes logo após 14 dias da vacina e os títulos de IgG estavam presentes no dia do desafio. Os anticorpos neutralizantes específicos do vírus foram detectados em todos os primatas não humanos antes do desafio, o que não foi observado no grupo controle. Além disso, foram observadas respostas de células T específicas à proteína <i>spike</i> de SARS-CoV-2. Em comparação com animais do grupo controle, também foi observada uma redução significativa da carga viral no fluido de lavagem broncoalveolar (lavado de pequenas dimensões pulmonares) e no tecido do trato respiratório de animais vacinados desafiados com SARS-CoV-2. Não foi observada pneumonia em macacos <i>rhesus</i> vacinados. Os autores demonstraram que a vacinação com ChAdOx1 nCoV-19 em dose única é eficaz na prevenção de danos aos pulmões após o desafio de alta dose com SARS-CoV-2.</p> <p>Em 20/06/2020 foi disponibilizado, em formato de <i>preprint</i>⁵⁹, um manuscrito com resultados de um estudo pré-clínico, complementar ao desenvolvimento da vacina ChAdOx1 nCoV-19 iniciado em abril de 2020. Os resultados deste manuscrito foram publicados posteriormente, em 27/07/2020, em formato de artigo científico no periódico <i>Nature</i>⁶⁰, cujo objetivo foi comparar a imunogenicidade induzida em camundongos e porcos, após uma ou duas doses dessa vacina. Como resultados, os autores descreveram que a imunização com ChAdOx1 nCoV-19 induziu respostas robustas de células T CD4 + e CD8 + semelhantes a Th1 em</p> |

porcos e camundongos. Contudo, os resultados dos testes com camundongos sugeriram que o perfil de imunogenicidade chegou na extremidade superior de uma curva de dose-resposta, o que pode ter saturado a resposta imune dos animais e obscurecido a capacidade dos pesquisadores de determinar diferenças entre os regimes de dose única ou dose + reforço, neste modelo animal. Em compensação, nos porcos, os pesquisadores conseguiram demonstrar que as respostas das células T após 42 dias da vacinação são mais altas nos animais que receberam um reforço, quando comparadas com o regime de apenas uma dose. Os autores concluíram que, enquanto uma dose única da vacina ChAdOx1 nCoV-19 induziu respostas de anticorpos e células T específicas para antígenos, uma imunização de reforço aumentou as respostas de anticorpos, particularmente em porcos, com um aumento significativo nos títulos neutralizantes de SARS-CoV-2.

Em 20/07/2020 foi publicado um artigo⁶¹, no periódico *The Lancet*, com os resultados preliminares do ensaio clínico de fase I/II, randomizado, controlado, cego, para avaliar a segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19, em comparação com uma vacina conjugada meningocócica (MenACWY) como controle. Os voluntários foram aleatoriamente designados (1:1) para receber ChAdOx1 nCoV-19 ou MenACWY, ambas como injeção intramuscular no músculo deltoide (músculo da articulação do ombro) e em dose única. Dez participantes foram designados para um grupo não randomizado e não cego que recebeu ChAdOx1 nCoV-19 em um esquema de duas doses (intervalo de 28 dias). A segurança foi avaliada após 28 dias da administração. Até maio de 2020, 1077 participantes foram incluídos, sendo n = 543 no grupo ChAdOx1 nCoV-19 e n = 534 no grupo MenACWY e dez inscritos no grupo não-randomizado de ChAdOx1 nCoV-19. A idade média dos participantes foi de 35 anos (IQR 28-44 anos), 536 (49,8%) participantes eram do sexo feminino e 541 (50,2%) do sexo masculino. A maioria dos participantes (979 [90,9%]) era branco. Cinquenta e seis participantes do grupo ChAdOx1 nCoV-19 e 57 participantes do grupo MenACWY receberam paracetamol profilático. Dentre aqueles que não receberam paracetamol profilático, 328 (67%) dos 487 participantes do grupo ChAdOx1 nCoV-19 e 180 (38%) dos 477 do grupo MenACWY relataram dor após a vacinação, cuja intensidade era de leve a moderada. Com o paracetamol profilático, a dor foi relatada por menos participantes: 28 (50%) no grupo ChAdOx1 nCoV-19 e 18 (32%) no grupo MenACWY, de intensidade leve em ambos. Fadiga e dor de cabeça foram as reações sistêmicas mais comuns. No grupo ChAdOx1 nCoV-19, a fadiga foi reportada em 340 (70%) dos participantes) sem paracetamol e 40 (71%) com paracetamol e no grupo MenACWY, por 227 (48%) sem paracetamol e 26 (46%) com paracetamol. Dor de cabeça foi reportada no grupo ChAdOx1 nCoV-19 por 331 (68%) participantes sem paracetamol e 34 (61%) com paracetamol e no grupo MenACWY, por 195 (41%) voluntários sem paracetamol e 21 (37%) com paracetamol. Não houve eventos adversos graves relacionados ao ChAdOx1 nCoV-19. No grupo ChAdOx1 nCoV-19, os anticorpos contra a proteína de SARS-CoV-2 atingiram o pico no dia 28 (n = 127) e permaneceram elevados no dia 56 (n = 43) nos participantes que receberam apenas uma dose; e aumentou no dia 56, nos dez participantes que receberam uma dose de reforço. Para os autores, a ChAdOx1 nCoV-19 mostrou um perfil de segurança aceitável, sendo que o reforço imunológico aumentou as

respostas de anticorpos. Esses resultados preliminares apoiam a avaliação dessa vacina em um estudo de fase III que está em andamento. Em 20/10/2020, foi disponibilizado em formato de *preprint*⁶² um manuscrito com resultados de um estudo da Universidade de Bristol em colaboração com a Universidade de Oxford, no qual usaram novas técnicas para validar se a vacina segue com precisão as instruções genéticas programadas, garantindo forte resposta imunológica. Foi observado de forma direta e abrangente o repertório proteômico (conjunto de proteínas expressas) e transcriptômico (total de transcrições realizadas na célula) carregado por um adenovírus não replicante. A partir desse estudo foi possível observar se o processo de cópia do antígeno foi realizado de maneira correta e precisa dentro de uma célula hospedeira, o adenovírus. Esse conhecimento proporcionou validar o que ocorre quando a vacina entra na célula humana, bem como a formação com precisão de muitas cópias da proteína spike do SARS-CoV-2. Portanto, de forma geral, o repertório transcriptômico e proteômico da vacina ChAdOx1 nCoV-19 se apresentou como o esperado, produzindo forte resposta imunológica. Em 18/11/2020 foi publicado um artigo, no periódico *The Lancet*, com os resultados preliminares do ensaio clínico de fase II/III, randomizado, controlado, simples-cego, para avaliar a segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19, tendo como grupo controle a vacina conjugada meningocócica (MenACWY). Os participantes foram divididos nos seguintes grupos: 18–55 anos, 56–69 anos e 70 anos ou mais. Dessa forma, 560 participantes foram inscritos: 160 com idades entre 18–55 anos (100 designados para ChAdOx1 nCoV-19, 60 designados para MenACWY), 160 com idade entre 56-69 anos (120 designados para ChAdOx1 nCoV-19: 40 atribuídos a MenACWY) e 240 com 70 anos ou mais (200 atribuídos a ChAdOx1 nCoV-19: 40 atribuídos a MenACWY). Reações locais e sistêmicas foram mais comuns em participantes que receberam ChAdOx1 nCoV-19 do que naqueles os que receberam MenACWY, sendo principalmente dor no local da injeção, sensação de febre, dores musculares, dor de cabeça. Esses eventos foram menos comuns em adultos mais velhos (com idade ≥ 56 anos) do que adultos mais jovens. Naqueles que receberam duas doses padrão de ChAdOx1 nCoV-19, após a vacinação primária, as reações locais foram relatadas em 88% participantes no grupo de 18-55 anos, 73% no grupo de 56-69 anos grupo e em 61% no grupo de 70 anos ou mais. As reações sistêmicas foram relatadas em 86% participantes no grupo de 18-55 anos, 77% no grupo de 56-69 anos e 65% no grupo de 70 anos ou mais. Em relação a imunogenicidade, os autores informam que em participantes que receberam duas doses de vacina, as respostas medianas de anticorpos IgG, 28 dias após a dose de reforço, foram semelhantes nos três grupos. Aos 14 dias após a dose de reforço, 208 (> 99%) dos 209 participantes com reforço apresentaram respostas de anticorpos neutralizantes. Ademais, houve resposta pelas células T, que atingiram o pico no dia 14 após uma única dose padrão de ChAdOx1 nCoV-19. Os resultados apresentados sugerem um perfil de segurança da vacina ChAdOx1 nCoV-19 em adultos idosos e com perfil de

imunogenicidade semelhante em todos os grupos, após uma dose de reforço⁶³.

Em 08/12/2020 foi publicado um artigo, no periódico *The Lancet*⁶⁴ com os dados preliminares de quatro estudos randomizados, controlados e realizados no Reino Unido (COV001, fase I/II) (COV002, fase II/III), no Brasil (COV003-fase III) e na África do Sul (COV005-fase I/II). Para a avaliação da imunogenicidade, foram avaliados os estudos (COV001, fase I/II) que incluiu participantes com idade 18-55 anos e (COV002, fase II/III) com idade maior que 56 anos. A avaliação de eficácia da vacina envolveu os estudos (COV002, fase II/III) e (COV003-fase III) e a avaliação de segurança foi realizada a partir do uso dos dados dos quatro estudos. No estudo COV002, a partir do conhecimento da mensuração de concentrações diferentes entre as doses, o esquema de dose realizado neste estudo foi: primeira dose [2,2 x 10¹⁰partículas virais (pv)] caracterizada como baixa dose (LD) e a segunda dose, como dose padrão (SD) (5x10¹⁰) e o grupo controle que foi administrada a vacina meningocócica. Os grupos destes estudos foram LD/SD (18-55), SD/SD (18-55anos), SD/SD (56-69anos) e SD/SD (maior que 70 anos). O estudo COV003 foi realizado com esquema de duas doses SD/SD (3,5-6 - 5x10¹⁰, cada dose) com intervalo de 4 semanas entre as doses, podendo ter até 12 semanas de intervalo. No grupo controle, foi utilizada a vacina meningocócica na primeira dose e solução salina na segunda dose. Foram incluídos no total 23.848 participantes nos quatro estudos. A análise primária foi realizada com 11.636 pertencentes aos estudos COV002 e COV003. O regime de dose SD / SD eliciu cerca de 62,1% (IC 95% 41,0-75,7; 27 [0,6%] de 4.440 no grupo ChAdOx1 nCoV-19 vs 71 [1,6%] de 4.455 no grupo de controle) de eficácia contra Covid-19 sintomático e o regime LD / SD, 90% (67,4–97,0; três [0,2%] de 1.367 vs 30 [2,2%] de 1.374) de eficácia. A eficácia geral da vacina em ambos os grupos foi de 70,4% (IC 95,8% 54,8-80,6; 30 [0,5%] de 5807 vs 101 [1,7%] de 5829). Observou-se que 21 dias após a primeira dose, houve dez casos de hospitalização de participantes no braço controle; duas destas hospitalizações foi devido à Covid-19 grave, incluindo um óbito. Para desfechos de segurança, acompanhou-se 74.341 pessoas/mês: 175 eventos adversos graves ocorreram em 168 participantes, 84 eventos no grupo ChAdOx1 nCoV-19 e 91 no grupo o grupo de controle. Três eventos foram classificados como possivelmente relacionados à vacina. Nesta análise interina parcial, os autores descrevem que ainda não foi possível avaliar a duração da proteção e demonstram que a vacina ChAdOx1 nCoV-19 é eficaz e pode contribuir para o controle da doença na pandemia Covid-19.

Em 17/12/2020 foi publicada uma carta ao editor, na revista *Nature Medicine*, na qual foram apresentadas análises exploratórias das respostas imunes em adultos, com idade entre 18-55 anos, até 8 semanas após a vacinação com uma dose única de ChAdOx1 nCoV-19 ou MenACWY, demonstrando uma indução de uma resposta tendenciosa de Th1 caracterizado por produção de interferon- γ e do fator de necrose tumoral- α por células T CD4+ e produção de anticorpos predominantemente de subclasses IgG1 e IgG3. Células T CD8+, de

| | |
|---------------------------|--|
| | fenótipos monofuncionais, polifuncionais e citotóxicos também foram induzidas. Esses resultados sugerem um perfil imunológico favorável induzido pela vacina ChAdOx1 nCoV-19 ⁶⁵ . |
| Outras informações | <p>Em 28/05/2020, a AstraZeneca assume a responsabilidade global pela fabricação, desenvolvimento e distribuição da vacina AZD1222 com um contrato inicial de fornecimento comercial por meio de acordo com a Oxford Biomedica. A Oxford Biomedica e o <i>Vaccines Manufacturing and Innovation Centre</i> (VMIC) são membros originais do consórcio da Universidade de Oxford focados na ampliação da capacidade de produção da vacina candidata⁶⁶.</p> <p>Em 13/06/2020, a AstraZeneca informa que a sua capacidade atual de fabricação é de dois bilhões de doses⁶⁷.</p> <p>Em 15/06/2020, a Catalent Biologics anuncia o fornecimento de serviços de enchimento dos frascos e embalagens, para a vacina candidata da AstraZeneca, em suas instalações na Itália⁶⁸.</p> <p>Em 16/06/2020, a Cobra Biologics anuncia acordo com a AstraZeneca para aumentar a capacidade de fabricação em grande escala da vacina AZD1222⁶⁹.</p> <p>Em 26/06/2020, a cientista-chefe da OMS⁷⁰ afirma em coletiva de imprensa que, em termos de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D), a vacina de Oxford é a vacina mais avançada globalmente.</p> <p>Em 27/06/2020, o Ministério da Saúde realiza coletiva de imprensa e anuncia⁷¹ as tratativas para acordo de cooperação tecnológica para viabilização do acesso do Brasil à vacina da Universidade de Oxford/AstraZeneca.</p> <p>A AstraZeneca fechou acordo para fornecimento de 300 milhões de vacinas para os Estados Unidos por US\$ 1,2 bilhão, e de até 30 milhões de doses para o Reino Unido por 65,5 milhões de libras (US\$ 86,5 milhões)⁷².</p> <p>Em julho de 2020, a AstraZeneca assina um contrato de licenciamento com a farmacêutica russa <i>R-Pharm</i> para produzir e distribuir doses de sua vacina para os mercados da Comunidade Europeia⁷³.</p> <p>Em 06/08/2020, a Argentina e o México firmam acordo para a produção de 250 milhões de doses da vacina para a América Latina. O laboratório argentino <i>mAbxience</i>, do grupo <i>Insud</i>, fabricará a substância ativa da vacina e o laboratório mexicano <i>Liomont</i> concluirá o processo de acabamento e embalagem. O governo argentino encomendou 22 milhões de doses da vacina, com custo estimado entre 3 e 4 dólares por dose - investimento de US\$ 66 a 88 milhões⁷⁴.</p> <p>Em 06/08/2020, é firmado um acordo com a empresa chinesa <i>Shenzhen Kangtai Biological Products</i> para produção da vacina na Ásia⁷⁵.</p> <p>Em 06/08/2020 o governo brasileiro publica a Medida Provisória nº 994/2020, que abre crédito extraordinário de R\$ 1,9 bilhão para o Ministério da Saúde, com objetivo de garantir ações necessárias à produção e disponibilização de possível vacina segura e eficaz na imunização da população brasileira contra a Covid-19, viabilizando recursos para Encomenda Tecnológica (Etec) entre Fiocruz e AstraZeneca⁷⁶. Em 03/12/2020, a conversão da Medida Provisória nº 994/2020 na Lei nº 14.107 foi aprovada pelo Congresso Nacional⁷⁷.</p> <p>Em 14/08/2020, a Comissão Europeia (CE) fecha acordo com a AstraZeneca para a compra de 300 milhões de doses da vacina, com</p> |

opção de compra de mais 100 milhões, em nome dos Estados-Membros da União Europeia⁷⁸.

Em 08/09/2020, é assinado no Brasil o contrato de Encomenda Tecnológica entre a Fiocruz/Bio-Manguinhos e AstraZeneca, por meio do qual Bio-Manguinhos terá acesso a 100,4 milhões de doses do Ingrediente Farmacêutico Ativo (IFA) para o processamento final e controle de qualidade da vacina, além da transferência total da tecnologia para Fiocruz^{79,80}.

Em 06/09/2020, é anunciado acordo com a empresa *Commonwealth Serum Laboratories* (CSL) para a produção de, aproximadamente, 30 milhões de doses da vacina, para a Austrália a partir do início de 2021⁸¹.

Em 29/09/2020, o *Serum Institute of India* (SII), a Gavi e a Fundação Bill & Melinda Gates, firmam uma colaboração para acelerar a fabricação e entrega de até 100 milhões de doses de vacinas Covid-19 para a Índia e países de baixa e média renda (LMICs) como parte do Gavi COVAX AMC, um mecanismo dentro do COVAX *Facility*. O financiamento ajudará a acelerar a fabricação pelo SII das vacinas candidatas da AstraZeneca e Novavax, quando ambas obtiverem o licenciamento completo e a pré-qualificação da OMS⁸².

A agência regulatória da Europa (EMA) divulga em 01/10/2020 que iniciou o processo de revisão contínua da vacina da Universidade de Oxford/AstraZeneca⁸³. Nessa mesma data, a ANVISA informa que recebeu a primeira submissão contínua desta vacina para registro no Brasil⁸⁴.

Em 29/09/2020, Fiocruz tornou público o contrato de Etec com AstraZeneca⁸⁰. A produção de 100,4 milhões de doses da vacina será destinada ao SUS por meio do Programa Nacional de Imunização (PNI), do Ministério da Saúde. O valor calculado de cada dose da vacina foi US\$3,16 dólares, que inclui a transferência da tecnologia para a produção da vacina a partir de 2021 na Fiocruz/Bio-Manguinhos⁸⁵.

Em 23/11/2020, a AstraZeneca informa que a vacina pode ser facilmente armazenada em temperatura de 2 a 8°C e que possui acordos internacionais para o fornecimento de três bilhões de doses da vacina, que será fabricada em mais de 10 países^{56,86}.

Em 24/11/2020, Fiocruz divulga expectativa de capacidade de produção de 210,4 milhões de doses da vacina em 2021, com valor por dose entre US\$ 3 e US\$ 4 dólares⁸⁷.

Em 27/11/2020, a agência reguladora de medicamentos e produtos de saúde do Reino Unido (MHRA) recebeu solicitação do Departamento de Saúde e Assistência Social para revisão dos dados quanto à segurança, qualidade e eficácia da vacina para uso temporário diante à necessidade de saúde pública⁸⁸.

A Anvisa informa que no período de 7 a 12 de dezembro foi realizada na China a inspeção na planta da Wuxi Biologics Co. Ltd., das Boas Práticas de Fabricação (BPF) do insumo ativo biológico da vacina da AstraZeneca/Oxford/Fiocruz. Foram verificados diferentes requisitos técnicos que compõem a avaliação sobre o cumprimento das boas práticas de fabricação nas instalações, conforme normas da Anvisa equivalentes aos regulamentos utilizados pelas principais agências sanitárias internacionais⁸⁹.

Em 08/12/2020 foram divulgados os resultados parciais da análise interina dos estudos de Fase III com a vacina AZD1222. Demonstrou-se que a vacina é segura e eficaz na prevenção de Covid-19 sintomática, da doença grave e da hospitalização. A análise provisória para eficácia foi baseada em 11.636 participantes do estudo de fase III no Reino Unido e no Brasil. As infecções sintomáticas foram observadas em 131 participantes nos ensaios de Fase III no Reino Unido e no Brasil. Como desfecho primário de eficácia, foi demonstrado que 70,4% é eficaz na prevenção de Covid-19 sintomático, ocorrendo mais de 14 dias após o recebimento de duas doses da vacina. Ao que se refere ao desfecho secundário de eficácia de prevenção da doença grave, não foi demonstrado nenhum caso de infecções graves ou hospitalizações no grupo da vacina⁵⁷.

Em 23/12/2020, a Anvisa informa⁹⁰ que concluiu a avaliação técnica das informações complementares enviadas pela empresa *WuXi Biologics Co., Ltd.* Publicação da Certificação de Boas Práticas de Fabricação da empresa para a produção do insumo farmacêutico ativo biológico, Resolução-RE N° 5.379⁹¹.

Em 30/12/2020, a Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde (MHRA) autoriza o uso emergencial da vacina contra o coronavírus ChAdOx1 nCoV-19 no Reino Unido⁹².

Em 30/12/2020, a AstraZeneca informa que solicitou a autorização de uso emergencial da vacina pela OMS⁹³.

Em 30/12/2020 a agência reguladora da Argentina, Administrador Nacional de Alimentos e Tecnologia Médica autoriza o registro da vacina Covid-19 AstraZeneca no Registro de Especialidades Medicinais (REM), com nome genérico VACCINE AGAINST COVID19 ChAdOx1-S recombinante⁹⁴.

Em 30/12/2020, o Governo do México informa que a Comissão Federal de Proteção contra Riscos Sanitários (COFEPRIS) regulamentou a autorização de uso emergencial da vacina AstraZeneca Covid-19⁹⁵.

Em 30/12/2020, o Governo de El Salvador informa que a Direção Nacional de Medicamentos (DNM) concedeu licença especial de uso emergencial da vacina da AstraZeneca para importação, distribuição e uso no país⁹⁶.

Em 31/12/2020, a Anvisa aprova o pedido da Fiocruz de importação excepcional de dois milhões de doses da vacina de Oxford/AstraZeneca, fabricada pelo Serum Institute of India⁹⁷.

Em 31/12/2020, o Governo da República Dominicana informa a autorização temporária da vacina Covid-19, da AstraZeneca/Oxford, pelo órgão de Direção Geral de Medicamentos, Alimentos e Produtos de Saúde (DIGEMAPS) do Ministério da Saúde Pública e Assistência Social⁹⁸.

Em 31/12/2020 a situação da análise dos documentos enviados à Anvisa pela AstraZeneca/Fiocruz: dados de segurança e eficácia dos estudos de fase I, II e III com análise concluída pela agência. Quanto à avaliação de qualidade, o pacote 1 com dados preliminares referentes à tecnologia farmacêutica (produção, controle de qualidade e estabilidade) encontra-se com análise concluída e o pacote 2 com dados complementares em análise. A análise do plano parcial de gerenciamento de risco encontra-se com seu processo concluído⁹⁹.

Participação em iniciativas globais de fomento e acesso:

| | |
|--|--|
| | Esta vacina faz parte do portfólio da iniciativa COVAX <i>Facility</i> e também é uma das vacinas contempladas pelo “ <i>Operation Warp Speed</i> ” (OWS). |
|--|--|

| 2 | <u>Sinovac</u> | | | |
|---------------------------------------|--|-----------|-----------|---------|
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | Sinovac Biotech Ltd., Dynavax Technologies, Instituto Butantan | | | |
| País | China | | | |
| Nome da vacina | CoronaVac/PiCoVacc | | | |
| Plataforma tecnológica | Vírus inativado | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase III | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04651790 | Fase III | Chile | 2 doses |
| | NCT04617483 | Fase III | China | 2 doses |
| | NCT04456595 | Fase III | Brasil | 2 doses |
| | NCT04508075 INA-WXFM0YX | Fase III | Indonésia | 2 doses |
| | NCT04582344 | Fase III | Turquia | 2 doses |
| | NCT04551547 | Fase I/II | China | 2 doses |
| | NCT04352608 | Fase I/II | China | 2 doses |
| | NCT04383574 | Fase I/II | China | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>Os ensaios clínicos de fase III, registrados sob os códigos NCT04508075 e INA-WXFM0YX, caracterizam-se como duplo-cego, randomizado e controlado por placebo para avaliar eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina Covid-19 (inativada) adsorvida, administrada por via intramuscular em esquema de 2 doses (dia 0 e 14), em adultos com 18 a 59 anos de idade. O recrutamento iniciou em 10/08/2020, com amostra estimada de 1.620 voluntários na Indonésia.</p> <p>O estudo de fase III, registrado sob número NCT04582344, refere-se a ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina experimental inativada, administrada por via intramuscular em esquema de 2 doses (14 dias de intervalo entre as doses), em adultos com 18 a 59 anos de idade. O recrutamento iniciou em 14/09/2020, com amostra estimada de 13.000 voluntários na Turquia.</p> <p>O estudo de fase III, registrado sob o código NCT04617483, caracteriza-se como um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, para avaliar a não inferioridade da vacina inativada SARS-CoV-2, em escala comercial, em relação à produzida em escala piloto em adultos de 26-45 anos, administrada por via intramuscular em esquema de 2 doses (14 dias de intervalo entre as doses). O recrutamento iniciou em 31/10/2020 na China, com amostra estimada de 1.040 participantes.</p> <p>O estudo de fase III, registrado sob número NCT04651790, refere-se a ensaio clínico multicêntrico, duplo-cego, randomizado, e controlado por placebo para avaliar a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina experimental inativada, administrada por via intramuscular em esquema de 2 doses (14 dias de intervalo entre as doses), contra a infecção por SARS-CoV-2 em adultos com 18 anos ou mais e alto risco de infecção. O recrutamento iniciou em 27/11/2020, com amostra estimada de 2300 voluntários no Chile.</p> | | | |

| | |
|---------------------------|--|
| | <p>Os estudos de fase I/II, registrados sob os códigos NCT04551547, NCT04352608 e NCT04383574, caracterizam-se como ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com o objetivo de avaliar segurança e imunogenicidade da vacina experimental inativada, administrada por via intramuscular em esquema de 2 doses (28 dias de intervalo entre as doses). As populações dos estudos são crianças com idade de 3 a 17 anos (NCT04551547), adultos de 18 a 59 anos de idade (NCT04352608) e maiores de 60 anos (NCT04383574). Os recrutamentos iniciaram em 28/09/2020, 16/04/2020 e 22/05/2020, respectivamente, com amostras estimadas de 552, 744 e 422 voluntários na China.</p> <p><u>No Brasil:</u></p> <p>O estudo de fase III, registrado sob o código NCT04456595, caracteriza-se como ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a eficácia e segurança da vacina Covid-19 (inativada) adsorvida, administrada por via intramuscular em esquema de 2 doses (dia 0 e 14), em profissionais de saúde e adultos maiores de 18 anos de idade. O recrutamento teve data de início em 21/07/2020 e prevê a participação de 13.060 voluntários. O estudo é coordenado pelo Centro de Pesquisas Clínicas do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sendo realizado, ao todo, em 16 centros de pesquisas de oito Unidades da Federação: São Paulo, Distrito Federal, Rio de Janeiro, Minas Gerais, Rio Grande do Sul, Paraná, Mato Grosso e Mato Grosso do Sul.</p> |
| <p>Publicações</p> | <p>Em 19/04/2020, foi disponibilizado em formato de <i>preprint</i>¹⁰⁰ um manuscrito com resultados do estudo pré-clínico cujos achados demonstraram que a imunização com duas doses diferentes (3 µg ou 6 µg por dose) forneceu proteção parcial ou completa em macacos contra o desafio com SARS-CoV-2, respectivamente, sem qualquer aumento da infecção dependente de anticorpos. A avaliação sistemática de PiCoVacc por meio do monitoramento de sinais clínicos, índice hematológico, bioquímico e análise histopatológica em macacos sugere que ela seja segura. Os resultados deste manuscrito foram publicados em 03/07/2020 em formato de artigo científico no periódico <i>Science</i>¹⁰¹.</p> <p>Em 10/08/2020, foi disponibilizado em formato de <i>preprint</i>¹⁰² um manuscrito com resultados de um ensaio clínico de fase II, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Os autores avaliaram a dose ideal, imunogenicidade e segurança da vacina de SARS-CoV-2 inativada, denominada CoronaVac (inicialmente designada por PiCoVacc). Um total de 600 adultos saudáveis com idades entre 18-59 anos foram divididos aleatoriamente em 3 grupos em uma proporção de 2:2:1 para receber duas injeções da vacina experimental em dois níveis de dose com intervalo de 14 ou 28 dias entre as doses. CoronaVac foi bem tolerada e não foram observadas preocupações de segurança relacionadas com a dose. No início do estudo, todos os 600 indivíduos eram soronegativos e as taxas de soroconversão aumentaram mais de 90% durante as fases posteriores do ensaio. Para indivíduos no esquema de 14 dias, o título de anticorpo médio geométrico aumentou para 34,5 (IC95%, 28,5-41,8) e 27,6 (IC95%, 22,7-33,5) no grupo de 6 µg e 3 µg, respectivamente, e permaneceu estável após 28 dias da segunda injeção. Os títulos de anticorpos neutralizantes para indivíduos no esquema de 28 dias aumentaram significativamente 28 dias após a segunda injeção, quando comparados aos dos indivíduos no esquema de 14 dias, dentro de cada grupo de dosagem. Tendências quase semelhantes às observadas para o</p> |

| | |
|---------------------------|---|
| | <p>anticorpo neutralizante foram identificadas durante a avaliação do nível de IgG. Além disso, os títulos de anticorpos neutralizantes diminuíram significativamente com o aumento da idade dos pacientes. Indivíduos mais jovens tendem a ter um nível mais alto de títulos de anticorpos neutralizantes. Os autores concluem que a segurança e a imunogenicidade da CoronaVac foram demonstradas neste ensaio clínico de fase II, o que apoia a condução do estudo de fase III.</p> <p>Em 17/11/2020 foi publicado um artigo, no periódico <i>The Lancet</i>, com resultados dos estudos clínicos de fase I/II, realizados na China, duplo cego, randomizados e controlados por placebo cujo objetivo foi avaliar a segurança e imunogenicidade da vacina CoronaVac em adultos (18-59 anos) saudáveis. Para isso, 144 participantes foram inscritos no ensaio de fase I e 600 participantes foram inscritos no ensaio de fase II. Na fase I foi realizado um escalonamento, com randomização 1:1 em dois esquemas de vacinação: dias 0 e 14 (n=72) e 0 e 28 (n=72). Dentro de cada esquema, os primeiros 36 participantes foram designados para o bloco 1 (CoronaVac de baixa dose, 3 µg), então outros 36 foram atribuídos ao bloco 2 (Coronavc de alta dose, 6 µg), sendo randomizados 2:1 para receber duas doses da vacina ou do placebo. Os resultados apresentados foram que a incidência de reações adversas para o esquema 0 e 14 dias foi de 7 dos 24 participantes (29%) no grupo de 3 µg, 9 de 24 (38%) grupo de 6 µg e 2 de 24 (8 %) no grupo do placebo e para o esquema 0 e 28 dias foi de 3 de 24 (13%) no grupo de 3 µg, 4 de 24 (17%) no grupo de 6 µg e 3 de 23 (13%) no grupo placebo. A produção de anticorpos neutralizantes no dia 14 após o esquema de vacinação 0 e 14 dias foi observada em 11 (46%) dos 24 participantes no grupo de 3 µg, 12 de 24 (50%) no grupo de 6 µg e nenhum (0%) no grupo placebo; ao passo que no dia 28 após o esquema de vacinação dos dias 0 e 28, a soroconversão foi observada em 20 (83%) de 24 no grupo de 3 µg, 19 (79%) de 24 no grupo de 6 µg e um (4%) de 24 no grupo placebo. No ensaio de fase II, os participantes foram inicialmente alocados (1:1) nos esquemas 0 e 14 dias e 0 e 28 e em cada um desses esquemas, designados aleatoriamente (2:2:1) para receber duas doses (3 µg ou 6 µg) de CoronaVac ou placebo. Foi reportado que a incidência de reações adversas para o grupo 0 e 14 foi de 40 (33%) dos 120 participantes no grupo de 3 µg, 42 (35%) de 120 no grupo de 6 µg e 13 (22 %) de 60 no grupo de placebo e para esquema 0 e 28 foi de 23 (19%) de 120 no grupo de 3 µg, 23 (19%) de 120 no grupo de 6 µg e 11 (18%) de 60 para o grupo placebo. A produção de anticorpos neutralizantes foi observada em 109 (92%) de 118 participantes no grupo de 3 µg, 117 (98%) de 119 no grupo de 6 µg e dois (3%) de 60 no grupo de placebo no dia 14 após o esquema 0 e 14; enquanto no dia 28 após o cronograma dos dias 0 e 28, a soroconversão foi observada em 114 (97%) de 117 no grupo de 3 µg, 118 (100%) de 118 no grupo de 6 µg e nenhuma (0%) de 59 no grupo do placebo. Dessa maneira, os autores concluem que, levando em consideração a segurança, imunogenicidade e capacidade de produção, a dose de 3 µg de CoronaVac é a dose sugerida para avaliação de eficácia em estudos futuros de fase III¹⁰³.</p> |
| Outras informações | Em 11/06/2020, o Governo do Estado de São Paulo anuncia a parceria com a Sinovac, com a finalidade de desenvolvimento tecnológico e |

realização de estudo clínico de fase III no Brasil. Cerca de 9.000 voluntários no Brasil devem participar do estudo¹⁰⁴.

Em 21/08/2020, a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e a iniciativa do Itaú Unibanco 'Todos pela Saúde', firmam parceria com o Instituto Butantan por meio da qual destinarão R\$ 82,5 milhões ao desenvolvimento dos ensaios clínicos de fase III da vacina Coronavac, e para a adequação de uma fábrica de produção da vacina e de processamento final de imunobiológicos¹⁰⁵.

Em 09/09/2020, a Sinovac, a partir de comunicado de *press release*, divulga que os resultados preliminares dos ensaios clínicos de fase I/II, que incluíram 421 voluntários saudáveis com 60-89 anos na China, apresentam que 98% deles desenvolveram anticorpos contra o vírus após a imunização, nenhum evento adverso foi reportado e a vacina mostrou tolerada nas doses baixa, média e alta¹⁰⁶.

Em 30/09/2020, o Instituto Butantan e a Sinovac *Life Science* assinam contrato que prevê o fornecimento de 60 milhões de doses da vacina Coronavac. A previsão é que 46 milhões sejam disponibilizadas até dezembro de 2020 e outras 14 milhões até fevereiro de 2021. Desse montante, 6 milhões virão prontas da China e o restante das doses terá o processamento finalizado no Butantan. O documento contempla ainda a transferência de tecnologia da vacina, que deverá ser produzida integralmente no Instituto Butantan a partir de 2021¹⁰⁷.

Em 19/10/2020, o Instituto Butantan, informa em *press release* que os primeiros resultados dos estudos clínicos com voluntários com 18-59 anos no Brasil mostram que 35% dos participantes tiveram reações adversas leves após a aplicação e que não houve registro de eventos adversos graves¹⁰⁸.

Em 09/11/2020, o Governo do Estado de São Paulo anuncia o início das obras da fábrica do instituto Butantan que produzirá a vacina CoronaVac no Brasil, além de outros imunizantes. A previsão de capacidade anual de produção da nova fábrica será de 100 milhões de doses¹⁰⁹.

A Anvisa informa que no período de 7 a 12 de dezembro foi realizada a inspeção na planta da *Sinovac Life Science*, em Pequim, na China, das Boas Práticas de Fabricação (BPF) do insumo ativo biológico da vacina Coronavac, da Sinovac/Instituto Butantan no período de 7 a 12 de dezembro. Foram verificados diferentes requisitos técnicos que compõem a avaliação sobre o cumprimento das boas práticas de fabricação nas instalações, conforme normas da Anvisa equivalentes aos regulamentos utilizados pelas principais agências sanitárias internacionais¹¹⁰.

Em 03/12/2020 o Instituto Butantan informa a chegada de um milhão de doses da vacina Coronavac. Somando-se a essa remessa, contabiliza-se 1 milhão 120 mil doses enviadas pela farmacêutica chinesa Sinovac ao estado de São Paulo. A primeira remessa de 120 mil doses prontas foi recebida no dia 19 de novembro¹¹¹.

Em 10/12/2020, o Governador de São Paulo confirma o início da produção da vacina do Instituto Butantan no Brasil. A capacidade de envase diário planejado para a vacina está entre 600 mil a um milhão de doses¹¹².

Em 14/12/2020, o Instituto Butantan informa o encerramento do estudo clínico de fase III da vacina, após alcançar 170 casos positivos da Covid-

| | |
|--|---|
| | <p>19. Cerca de 11 mil profissionais de saúde foram incluídos no estudo como participantes de pesquisa¹¹³.</p> <p>Em 21/12/2020, a Anvisa informa¹¹⁴ que concluiu a avaliação técnica quanto às Boas Práticas de Fabricação da empresa. Essa avaliação foi realizada a partir da inspeção da equipe técnica da Anvisa na fábrica da vacina CoronaVac na China, bem como a partir de informações complementares enviadas pela empresa Sinovac e pelo Instituto Butantan. Publicação da certificação de Boas Práticas de Fabricação da empresa para a produção do insumo farmacêutico ativo biológico, Resolução-RE Nº 5.300¹¹⁵ e para a linha de produtos estéreis, Resolução-RE Nº 5.299¹¹⁶.</p> <p>Em 31/12/2020 a situação da análise dos documentos enviados à Anvisa pela Sinovac/Instituto Butantan: dados dos estudos de fase I, II e III com análise concluída pela Agência. Quanto à avaliação de qualidade, o pacote 1 com dados preliminares referentes à tecnologia farmacêutica (produção, controle de qualidade e estabilidade) encontra-se com análise concluída. A análise do plano parcial de gerenciamento de risco encontra-se com seu processo concluído⁹⁹.</p> |
|--|---|

| 3 | Moderna | | | |
|---------------------------------------|---|-------------|----------------|---------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Moderna, Inc., National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), Lonza Group, Catalent Inc., <i>Biomedical Advanced Research and Development Authority</i> (BARDA), Medidata Solutions, Takeda Pharmaceutical Co. | | | |
| País | Estados Unidos | | | |
| Nome da vacina | mRNA-1273 | | | |
| Plataforma tecnológica | Ácido Nucleico (RNA) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase III | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04470427 | Fase III | Estados Unidos | 2 doses |
| | NCT04649151 | Fase II/III | Estados Unidos | 2 doses |
| | NCT04405076 | Fase IIa | Estados Unidos | 2 doses |
| | NCT04283461 | Fase I | Estados Unidos | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo fase III, registrado sob o código NCT04470427, caracteriza-se por ser ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, com o objetivo de avaliar eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina de mRNA, administrada por via intramuscular em esquema de 2 doses (dia 0 e 28), na população saudável com idade acima de 18 anos de idade. O estudo iniciou o recrutamento de 30.000 voluntários nos Estados Unidos em 27/07/2020 e o término em 22/10/2020.</p> <p>O estudo fase II/III, registrado sob o código NCT04649151, caracteriza-se por ser ensaio clínico randomizado, cego para o observador e controlado por placebo, com o objetivo de avaliar a segurança, reatogenicidade e eficácia da vacina de mRNA, administrada por via intramuscular em esquema de 2 doses (dia 0 e 28), em adolescentes saudáveis de 12 a 18 anos de idade. O estudo não iniciou o recrutamento, que estava previsto para novembro de 2020, com amostra estimada de 3000 participantes nos Estados Unidos.</p> | | | |

| | |
|---------------------------|---|
| | <p>O estudo fase IIa, registrado sob o código NCT04405076, caracteriza-se por ser ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, com determinação de dose para avaliar segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina de mRNA, administrada por via intramuscular em esquema de 2 doses (dia 0 e 28), na população saudável com idade acima de 18 anos de idade. O estudo iniciou o recrutamento em 29/05/2020, com amostra estimada de 600 voluntários nos Estados Unidos.</p> <p>O estudo fase I, registrado sob o código NCT04283461, caracteriza-se por ser ensaio aberto para avaliar segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina de mRNA, administrada por via intramuscular em esquema de 2 doses (dia 0 e 28), na população saudável com idade acima de 18 anos de idade. O estudo iniciou o recrutamento em 16/03/2020, com amostra estimada de 120 voluntários nos Estados Unidos.</p> <p><u>Outras informações:</u></p> <p>Em 18/09/2020, disponibiliza o protocolo do estudo de fase III para acesso público por meio da página da empresa na internet ¹¹⁷.</p> |
| <p>Publicações</p> | <p>Em 11/06/2020 foi disponibilizado em formato <i>preprint</i>¹¹⁸ um manuscrito com os resultados de um estudo pré-clínico. Neste estudo, a candidata à vacina foi capaz de induzir respostas potentes de anticorpos neutralizantes e de células T CD8+, bem como protegeu contra a infecção por SARS-CoV-2 nos pulmões e no nariz de ratos sem evidência de imunopatologia.</p> <p>Em 14/07/2020, os resultados preliminares de fase I foram publicados¹¹⁹ no periódico <i>The New England Journal of Medicine</i>. Neste estudo houve escalonamento de doses para avaliar a segurança e imunogenicidade da vacina mRNA-1273. Foram incluídos 45 adultos saudáveis com idade entre 18 e 55 anos. A vacina foi administrada no músculo deltoide nos dias 1 e 29 em três esquemas de doses (25 µg, 100 µg ou 250 µg) com 15 participantes. As visitas de acompanhamento foram agendadas para 7 e 14 dias após cada vacinação; e nos dias 57, 119, 209 e 394. Após a primeira vacinação, os eventos adversos sistêmicos, todos de gravidade leve ou moderada, foram relatados por 33% no grupo de 25 µg, 67% no grupo de 100 µg e 53% no de 250 µg. Os eventos adversos sistêmicos foram mais comuns após a segunda vacinação e ocorreram em 54% no grupo de 25 µg, em todos os participantes no 100 µg e de 250 µg. Neste último grupo, 3 participantes (21%) relataram um ou mais eventos graves. Os eventos adversos locais foram quase todos leves ou moderados. Nas duas doses, os eventos adversos sistêmicos e locais foram fadiga, calafrios, dor de cabeça, mialgia e dor no local da injeção. Após a primeira vacinação, as respostas de anticorpos foram mais altas nos grupos com doses mais altas. Após a segunda vacinação, os títulos aumentaram, mensurados no dia 57. A soroconversão foi rápida para a ligação de anticorpos, ocorrendo dentro de duas semanas após a primeira vacinação, mas a atividade neutralizadora de pseudovírus foi baixa antes da segunda vacinação, o que apoia a necessidade de um esquema vacinal de duas doses. Dos três tipos de doses avaliadas, a dose de 100 µg provocou altas respostas de neutralização e respostas de células T CD4+ na produção de Th1, juntamente com um perfil de</p> |

reatogenicidade mais favorável do que o da dose mais alta. Para os autores, os achados de segurança e imunogenicidade apoiam o avanço da vacina mRNA-1273 para ensaios clínicos em estágio posterior.

Em 28/07/2020, os resultados do ensaio pré-clínico em modelo animal de primatas não humanos foram publicados no periódico *The New England Journal of Medicine* (NEJM)¹²⁰. O objetivo foi avaliar o efeito da vacina candidata mRNA-1273 quanto à replicação viral do SARS-CoV-2 em primatas não humanos. Vinte e quatro macacos rhesus foram divididos em três grupos: vacina 10ug; 100ug e placebo. Todos os animais foram vacinados por via intramuscular na semana 0 e na semana 4. Após as duas vacinas, os animais apresentaram aumento (dose dependente) da ligação de IgG à proteína S-2P do vírus. Da mesma forma, houve um aumento dependente da dose na atividade neutralizante, em que os animais vacinados com 10 µg apresentaram uma concentração de diluição inibidora de 63 em 4 semanas após a primeira vacina e aumentou para 103 em 4 semanas após a segunda vacinação. Nos animais que receberam a dose de 100 µg, os valores de títulos médios geométricos (GMT) de anticorpos foram de 305 com 4 semanas após a primeira dose e 1862 após a segunda vacinação. Para avaliar a eficácia protetora da mRNA-1273, todos os animais foram desafiados pela via intratraqueal e intranasal com doses infecciosas de SARS-CoV-2 administradas 4 semanas após a segunda vacinação. Dois dias após o desafio, apenas 1/8 animal em cada grupo de dose possuía RNA subgenômico detectável, em comparação com 8/8 animais no grupo controle. No dia 2, nenhum dos 8 animais no grupo de doses de 100 µg possuía RNA subgenômico detectável em amostras de *swab* nasal, em comparação com 5/8 animais no grupo de dose de 10 µg e 6/8 animais no grupo controle. Os resultados apresentados fornecem dados sobre a imunogenicidade da vacina mRNA-1273 e a proteção das vias aéreas superiores e inferiores em primatas não humanos.

Em 29/09/2020, os dados preliminares de segurança e de imunogenicidade da vacina mRNA-1273 foram publicados no periódico *The New England Journal of Medicine*¹²¹. Trata-se de um ensaio clínico de fase I, aberto, com escalonamento de dose. Este ensaio clínico foi realizado, inicialmente, com participantes com idades entre 18 e 55 anos e foram avaliadas doses de 25 µg, 100 µg e 250 µg da vacina mRNA-1273. Posteriormente, o estudo foi expandido para permitir a inclusão de 40 novos participantes com 56 anos de idade ou mais. Em seguida, estes idosos foram estratificados em 2 grupos, de acordo com a idade (56 a 70 anos, ou ≥ 71 anos), e designados sequencialmente para receber duas doses de 25 µg ou de 100 µg de vacina, administrada com 28 dias de intervalo. Como resultados, os autores informaram que os eventos adversos observados foram predominantemente leves ou moderados em relação à gravidade, e mais frequentemente incluíram fadiga, calafrios, dor de cabeça, mialgia e dor no local da injeção. Esses eventos adversos foram dependentes da dose e mais comuns após a segunda imunização. Em relação à imunogenicidade, foi informado que as respostas de ligação do anticorpo aumentaram rapidamente após a primeira imunização. No dia 57, entre os participantes que receberam a dose de 25 µg, o título médio geométrico do anti-S-2P foi de 323.945

entre aqueles com idades entre 56 e 70 anos, e de 1.128.391 entre aqueles com 71 anos de idade ou mais; entre os participantes que receberam a dose de 100 µg, o GMT nos dois subgrupos de idade foi de 1.183.066 e 3.638.522, respectivamente. Após a segunda imunização, a atividade neutralizante do soro foi detectada em todos os participantes por vários métodos analíticos. As respostas dos anticorpos de ligação e neutralização pareceram ser semelhantes às previamente relatadas entre os receptores da vacina entre as idades de 18 e 55 anos, e estavam acima da mediana de um painel de controles, de soro de pacientes convalescentes. A vacina desencadeou uma forte resposta de citocinas, envolvendo células T CD4+ do tipo Th1. Como conclusão, os autores informaram que, neste pequeno estudo envolvendo adultos mais idosos, os eventos adversos associados à vacina mRNA-1273 foram principalmente leves ou moderados. A dose de 100 µg induziu títulos de anticorpos neutralizantes e de ligação mais altos do que a dose de 25 µg, o que apoia o uso da dose de 100 µg da vacina em um ensaio clínico de fase III.

Em 05/08/2020, foi publicado na *Nature* resultados de um ensaio pré-clínico com a avaliação da vacina mRNA-1273 em camundongos. A imunogenicidade foi avaliada em camundongos BALB/cJ, C57BL/6J e B6C3F1/J fêmeas de seis semanas de idade por duas imunizações intramusculares com doses de 0,01, 0,1 ou 1 µg de mRNA-1273, separadas por um intervalo de 3 semanas. A vacina mRNA-1273 induziu anticorpos específicos de ligação a proteína spike (S) dependentes da dose após a iniciação e reforço em todas as cepas de camundongos. A atividade de neutralização de pseudovírus potente foi induzida por 1 µg de mRNA-1273. Além disso, os camundongos imunizados com 1 µg de mRNA-1273 tinham anticorpos neutralizantes robustos contra pseudovírus que expressam a proteína S com a substituição D614G; O SARS-CoV-2 que expressa a variante D614G da proteína S tornou-se recentemente dominante em todo o mundo. Para avaliar ainda mais a imunogenicidade em uma ampla faixa de dosagem, os camundongos BALB/c foram imunizados com 0,0025–20 µg de mRNA-1273, revelando uma forte correlação positiva entre a ligação induzida por mRNA-1273 dependente da dose e as respostas de anticorpos neutralizantes de pseudovírus. Camundongos BALB/cJ que receberam uma dose única de mRNA-1273 foram avaliados para determinar a utilidade de uma vacina de dose única. Os anticorpos de ligação a proteína S foram induzidos em camundongos imunizados com uma dose de 1 µg ou 10 µg de mRNA-1273. A dose de 10 µg induziu a atividade do anticorpo neutralizador de pseudovírus que aumentou entre a semana 2 e a semana 4, atingindo 315 IC 50 GMT recíproco. Estes dados demonstram que o mRNA que expressa SARS-CoV-2 S (2P) é um imunógeno potente e que a atividade de neutralização de pseudovírus pode ser induzida com uma única dose. A imunidade protetora foi avaliada em camundongos BALB/cJ adultos jovens desafiados com SARS-CoV-2 adaptado a camundongo (MA). Os camundongos BALB/cJ que receberam duas doses de 1 µg de mRNA-1273 foram completamente protegidos da replicação viral nos pulmões após o desafio 5 ou 13 semanas após a injeção de reforço. A imunidade induzida por mRNA-1273 também resultou em replicação viral indetectável em conchas nasais em 6 de 7 camundongos. A eficácia do mRNA-1273 foi dependente da dose; duas doses de 0,1 µg de mRNA-1273 reduziram a carga viral pulmonar em cerca de 100 vezes, enquanto

duas doses de 0,01 µg reduziram a carga viral pulmonar em cerca de 3 vezes. Digno de nota, os camundongos desafiados 7 semanas após dose única de 1 ou 10 µg mRNA-1273 também foram completamente protegidos contra a replicação viral do pulmão. Os autores concluem que o mRNA-1273 é imunogênico, eficaz e não produz evidências de intensificação da doença respiratória associada à vacina quando administrada em doses subprotetoras em camundongos.

Em 30/11/2020 a empresa anuncia que a análise de eficácia primária da fase 3 do estudo COVE, envolvendo 30.000 participantes, incluiu 196 casos de Covid-19, dos quais 30 casos foram graves. O regime de duas doses de 100 µg da vacina, administrada com 28 dias de intervalo, foi bem tolerada, sem nenhum evento adverso de segurança, e demonstrou eficácia de 94,1% contra Covid-19, sendo 100% eficaz para a manifestação grave da doença^{122, 123}.

Em 03/12/2020 foi publicado uma carta ao editor, no periódico *The New England Journal of Medicine*, com os dados da imunogenicidade de 119 dias após a primeira vacinação (90 dias após a segunda vacinação) em 34 participantes adultos saudáveis no ensaio de fase I, que receberam duas injeções de vacina em uma dose de 100 µg. Os autores reportam que na dose de 100 µg, a vacina mRNA-1273 produziu altas concentrações de anticorpos neutralizantes e de ligação que diminuíram ligeiramente ao longo do tempo, como esperado, mas permaneceram elevados em todos os participantes 3 meses após a vacinação de reforço. No dia 119, o título médio geométrico (GMT) foi de 235.228 (IC95%: 177.236 a 312.195) em participantes de 18 a 55 anos de idade, 151.761 (IC 95%: 88.571 a 260.033) naqueles de 56 a 70 anos de idade e 157.946 (IC95%: 94.345 a 264.420) naqueles com 71 anos de idade ou mais. Ademais, foram testadas as capacidades de neutralização viral (tanto de pseudovírus quanto em placas de vírus vivos) do soro desses pacientes, mostrando uma alta inibição, em ambos os casos. Nenhum evento adverso sério foi observado e nenhum novo evento adverso que foi considerado pelos investigadores como relacionado à vacina ocorreu após o dia 57. Os autores concluem que esses resultados mostram que, apesar de um ligeiro declínio esperado nos títulos de ligação e anticorpos neutralizantes, o mRNA-1273 tem o potencial de fornecer imunidade humoral subsistente¹²⁴.

Em 10/12/2020 a empresa anuncia que os primeiros participantes de um ensaio de fase II/III conduzido em adolescentes (12 a 18 anos) receberam a primeira dose da vacina¹²⁵.

Em 30/12/2020 foi publicado um artigo, no periódico *The New England Journal of Medicine*, com os dados de fase III, a respeito dos resultados de eficácia e segurança da vacina, que foi avaliada em 30.420 voluntários com 18 anos ou mais e que receberam duas doses da vacina mRNA-1273 (100 µg por dose, administradas com 28 dias de intervalo). Houve 185 casos de Covid-19 sintomática no grupo de placebo (IC95%: 48,7 a 65,3) e em 11 participantes no grupo de mRNA-1273 (IC95%: 1,7 a 6,0), assim a eficácia da vacina foi de 94,1% (IC95%, 89,3 a 96,8%; P <0,001). A eficácia foi semelhante nas principais análises secundárias, incluindo avaliação 14 dias após a primeira dose, análises que incluíram participantes que tinham evidência de infecção por SARS-CoV-2 no início

| | |
|----------------------------------|--|
| | <p>do estudo e análises em participantes com 65 anos de idade ou mais. Ainda, a Covid-19 grave ocorreu em 30 participantes, com uma fatalidade; todos os 30 estavam no grupo de placebo. Reatogenicidade moderada e transitória após a vacinação ocorreu com mais frequência no grupo de mRNA-1273. Os eventos adversos graves foram raros e a incidência foi semelhante nos dois grupos¹²⁶.</p> |
| <p>Outras informações</p> | <p>Em 01/05/2020, a empresa anuncia que está ampliando a sua capacidade e a colaboração estratégica com a multinacional suíça Lonza, com o objetivo de fabricar até 1 bilhão de doses¹²⁷.</p> <p>Em 25/06/2020¹²⁸, a empresa fecha acordo com a <i>Catalent</i> para uma colaboração no envase do produto. Como parte do acordo, a <i>Catalent</i> fornecerá capacidade de preenchimento e embalagem de frascos, além de recursos humanos para viabilizar operações de fabricação sem interrupções (24 horas por dia nos sete dias da semana), visando apoiar a produção de 100 milhões de doses iniciais destinadas a abastecer o mercado americano a partir do terceiro trimestre de 2020. A empresa negocia com a Comissão Europeia o fornecimento de até 160 milhões de doses da vacina¹²⁹.</p> <p>Em 13/10/2020, a empresa anuncia o início do processo de submissão contínua de documentos para avaliação da agência regulatória canadense para a vacina mRNA-127¹³⁰.</p> <p>Em 14/10/2020, a empresa recebe confirmação de elegibilidade para apresentação de pedido de registro à Agência Europeia de Medicamentos (EMA) para sua vacina¹³¹.</p> <p>Em 26/10/2020, a empresa anuncia que celebrou acordo com o Ministério da Saúde Pública do Catar para fornecer a vacina¹³².</p> <p>Em 27/10/2020, a empresa anuncia que a Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde (MHRA), no Reino Unido, iniciou o processo de revisão contínua da mRNA-1273, como parte do processo de registro sanitário da vacina¹³³.</p> <p>Em 29/10/2020, a empresa anuncia que acordo com o Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-Estar do Japão (MHLW) e a Takeda Pharmaceutical Co. para compra e distribuição de 50 milhões de doses da vacina, sujeito às aprovações regulatórias necessárias. Objetiva-se garantir acesso a partir do primeiro semestre de 2021¹³⁴.</p> <p>Em 11/11/2020, a empresa anuncia que concluiu o acúmulo de casos para a primeira análise preliminar de seu estudo de Fase III, e serão apresentados ao Conselho de Monitoramento de Segurança de Dados (DSMB) independente para análise e recomendação. O ensaio de Fase III randomizado possui como desfecho primário a prevenção da Covid-19 sintomática. Desfechos secundários incluem a prevenção da Covid-19 grave e a prevenção da infecção por SARS-CoV-2. O estudo avalia as pessoas com maior risco de Covid-19 grave e incluiu mais de 7.000 americanos com mais de 65 anos. Também foram incluídos mais de 5.000 americanos menores de idade de 65, que possuem doenças crônicas como diabetes, obesidade grave e doença cardíaca. Esses grupos de alto risco médico representam 42% do total de participantes</p> |

no estudo de fase 3. O estudo também incluiu mais de 6.000 participantes que se identificam como hispânicos ou latino-americanos e mais de 3.000 participantes que se identificam como negros ou afro-americanos¹³⁵.

Em 13/11/2020, a empresa anuncia que iniciou a submissão contínua de documentos à Swissmedic, autoridade regulatória na Suíça, como parte do processo de avaliação para obter o registro sanitário da vacina¹³⁶.

Em 16/11/2020, a empresa anuncia o resultado da primeira análise provisória com 95 casos confirmados de Covid-19, chegando-se a uma eficácia de 94,5% ($p < 0,0001$)¹³⁷.

Em 16/11/2020, de acordo com informações mais atuais sobre armazenamento e logística, a empresa anuncia que a vacina deve ser armazenada em condição de congelamento a -20° C por até 6 meses. Quando descongelada, a vacina permanece estável em temperatura de refrigeração (2° a 8° C) por até 30 dias. Uma vez que a vacina for retirada da refrigeração, pode ficar em temperatura ambiente por até 12 horas¹³⁸.

Em 17/11/2020, a empresa anuncia que celebrou acordo com o governo do Reino Unido para fornecer a vacina a partir de março de 2021, desde que a vacina seja aprovada para uso pelas autoridades regulatórias daquele país¹³⁹.

Em 01/12/2020 a EMA informa que recebeu o pedido de autorização de comercialização condicional da vacina da Moderna¹⁴⁰.

Em 11/12/2020 a empresa anuncia que o número de doses compradas, por país, até o momento é: Estados Unidos: 200 milhões de doses com opção de 300 milhões de doses adicionais; União Europeia: 80 milhões de doses com opção de mais 80 milhões de doses; Japão: 50 milhões de doses; Canadá: 40 milhões de doses com opção de 16 milhões de doses adicionais; Suíça: 7,5 milhões de doses; Reino Unido: 7 milhões de doses; Israel: 6 milhões de doses¹⁴¹.

Em 14/12/2020 a empresa firmou um acordo com o governo de Singapura¹⁴².

Em 18/12/2020 a FDA autoriza o uso emergencial da vacina mRNA-1273¹⁴³. Nesta mesma data a Comissão Europeia exerceu sua opção de compra de 80 milhões de doses adicionais de mRNA-1273, elevando seu compromisso de pedido confirmado para 160 milhões de doses¹⁴⁴.

Em 19/12/2020 a empresa anuncia que o Comitê Consultivo em Práticas de Imunização (ACIP), do Centro Controle e Prevenção de Doenças dos EUA recomendou o uso da vacina da Moderna em pessoas com 18 anos de idade ou mais, uma vez que esta obteve a Autorização de Uso Emergencial (EUA) emitida pelo FDA¹⁴⁵.

Em 23/12/2020 a empresa anuncia que o Health Canada autorizou sua vacina contra Covid-19 para a imunização de pessoas com 18 anos de idade ou mais sob uma ordem provisória¹⁴⁶.

Em 30/12/2020 as empresas Moderna e Recipharm anunciam que firmaram um acordo para envase e preparação da distribuição da vacina fora dos Estados Unidos, o que deverá ocorrer na unidade de fabricação de medicamentos da Recipharm localizada na França¹⁴⁷.

| | |
|--|---|
| | <p>Em 31/12/2020 a empresa anuncia que firmou contrato de fornecimento de 40 milhões de doses com o governo da República da Coreia¹⁴⁸.</p> <p><u>Participação em iniciativas globais de fomento e acesso:</u> Esta vacina faz parte do portfólio da iniciativa COVAX Facility e também é uma das vacinas contempladas pelo “Operation Warp Speed” (OWS).</p> |
|--|---|

| 4 | Sinopharm Wuhan | | | |
|---------------------------------------|--|-----------|--|---------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | China National Pharmaceutical Group Co., Ltd. (CNPGC) Sinopharm Group Co. Ltd., Wuhan Institute of Biological Products, Beijing Institute of Biological Products Co., Ltd. | | | |
| País | China | | | |
| Nome da vacina | Informação não encontrada | | | |
| Plataforma tecnológica | Vírus inativado | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase III | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04510207 ChiCTR2000034780 | Fase III | Emirados Árabes, Egito, Bahrein e Jordânia | 2 doses |
| | ChiCTR2000039000 | Fase III | Marrocos | 2 doses |
| | NCT04612972 | Fase III | Peru | 2 doses |
| | ChiCTR2000031809 ChiCTR2000032459 | Fase I/II | China | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo de fase III, registrado sob os códigos NCT04510207 e ChiCTR2000034780, caracteriza-se por ser multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo paralelo, para avaliar a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina SARS-CoV-2 inativada em população saudável com 18 anos ou mais. Esse ensaio ocorre nos Emirados Árabes, Egito, Bahrein e Jordânia, e testará duas vacinas, uma produzida por Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm (vacina BBIBP-CorV), e outra (ainda sem nome) produzida pelo Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm. Ambas as vacinas têm esquema de administração de 2 doses. O estudo teve início em 16/07/2020, com amostra estimada de 45.000 voluntários.</p> <p>O estudo fase III, registrado sob o código ChiCTR2000039000, caracteriza-se por ser ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, para avaliar imunogenicidade e segurança da vacina, administrada em 2 doses por via intramuscular, em adultos acima de 18 anos de idade. O estudo iniciou o recrutamento em 02/09/2020, com amostra estimada de 600 voluntários no Marrocos.</p> <p>O estudo de fase III, registrado sob o código NCT04612972, caracteriza-se por ser um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, que tem como objetivo avaliar a eficácia protetiva, a segurança e a imunogenicidade da vacina de vírus inativada baseada em Vero Cells, produzida em Wuhan, administrada em 2 doses, por via intramuscular, em adultos com 18 a 60 anos de idade. O estudo iniciou o recrutamento em 10/09/2020, com amostra estimada de 6.000 voluntários no Peru.</p> | | | |

| | |
|---------------------------|--|
| | <p>O estudo de fase I/II, registrado sob os códigos ChiCTR2000031809 e ChiCTR2000032459, refere-se a ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que objetiva avaliar segurança e imunogenicidade da vacina SARS-CoV-2 inativada, administrada em esquema de 2 doses, na população saudável da China com mais de 3 anos de idade. Os recrutamentos iniciaram em 11/04/2020 e 28/04/2020, com amostra total estimada de 2104 voluntários na China.</p> |
| Publicações | <p>Em 13/08/2020 foi publicado um artigo¹⁴⁹, no periódico <i>Journal of the American Medical Association (JAMA)</i>, com resultados preliminares dos estudos clínicos de fase I e de fase II, realizados na China, duplo cego, randomizados e controlados por placebo cujo objetivo foi avaliar a segurança e imunogenicidade de uma vacina experimental de vírus inteiro inativado em três doses. No ensaio de fase I, 96 participantes foram atribuídos a 1 dos 3 grupos de dose (2,5, 5 e 10 µg/dose) e um grupo de hidróxido de alumínio (alúmen) como placebo (n = 24 em cada grupo), e recebeu 3 injeções intramusculares nos dias 0, 28 e 56. No ensaio de fase II, 224 adultos foram randomizados para receber 5 µg/dose em 2 grupos (injeções nos dias 0 e 14 [n = 84], e dose única de alúmen [n = 28] e duas doses (dias 0 e 21) [n = 84]). Dos 320 pacientes das fases I e II, que foram randomizados (idade média, 42,8 anos; 200 mulheres [62,5%]), todos completaram o ensaio até 28 dias após a vacinação de todo o curso. No ensaio de fase I, as reações adversas de 7 dias ocorreram em 3 (12,5%), 5 (20,8%), 4 (16,7%) e 6 (25,0%) pacientes nos grupos alúmen, dose baixa, dose média e dose alta, respectivamente. No ensaio de fase II, as reações adversas de 7 dias ocorreram em 5 (6,0%) e 4 (14,3%) pacientes que receberam injeções nos dias 0 e 14 para vacina e alúmen, e 16 (19,0%) e 5 (17,9%) pacientes que receberam injeções nos dias 0 e 21 para vacina e alúmen, respectivamente. A reação adversa mais comum foi dor no local da injeção, seguida de febre (leve e autolimitada). Não foram observadas reações adversas graves. No ensaio de fase I, os títulos de anticorpos neutralizantes nos grupos de baixa, média e alta dose no dia 14 após 3 injeções foram 316 (95% CI, 218-457), 206 (95% CI, 123-343) e 297 (95% CI, 208-424), respectivamente. No ensaio de fase II, foram 121 (95% CI, 95-154) e 247 (95% CI, 176-345) no dia 14, após 2 injeções em participantes que receberam vacina nos dias 0 e 14 e nos dias 0 e 21, respectivamente. Não houve respostas de anticorpos detectáveis em todos os grupos controle (alúmen). Assim, os pacientes tiveram uma baixa taxa de reações adversas e demonstraram imunogenicidade até o período avaliado, porém, ressalta-se que o estudo ainda está em andamento. A eficácia e a avaliação de eventos adversos de longo prazo exigirão estudos de fase III.</p> |
| Outras informações | <p>Em 28/07/2020, o Governo do Estado do Paraná assina um acordo de cooperação técnica e científica com a estatal chinesa Sinopharm para viabilizar desenvolvimento de ensaio clínico e eventual produção da vacina contra a Covid-19 no Estado, por meio do Instituto de Tecnologia do Paraná (Tecpar)¹⁵⁰.</p> <p>Em 09/12/2020 o Ministério da Saúde e Prevenção dos Emirados Árabes Unidos realizou o registro oficial da vacina. Além disso, divulgou que revisou, em colaboração com o Departamento de Saúde de Abu Dhabi, os dados de análise provisória dos testes de fase III, que</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>mostra que a vacina tem 86% de eficácia contra a infecção por Covid-19. A análise também mostra que a vacina tem uma taxa de soroconversão de 99% do anticorpo neutralizante e 100% de eficácia na prevenção de casos moderados e graves da doença, além de apresentar um bom perfil de segurança^{151,152}.</p> <p>Em 13/12/2020 a <i>National Health Regulatory Authority</i> (NHRA), do Bahrein, aprovou o registro oficial da vacina. A decisão da NHRA de aprovar e usar a vacina é baseada nos resultados dos ensaios clínicos de fase III que mostraram uma taxa de eficácia de 86%, uma taxa de soroconversão de 99% de anticorpos neutralizantes e 100% de eficácia na prevenção de casos moderados e graves da Covid-19, após testes em 42.299 voluntários¹⁵³.</p> <p>Em 30/12/2020, a Administração Nacional de Produtos Médicos da China (ANPM) anuncia que o Instituto de Produtos Biológicos da Sinopharm de Pequim apresentou oficialmente seu pedido de aprovação de mercado à administração da vacina. A empresa apresentou resultados clínicos parciais da fase III, que a vacina pode induzir anticorpos neutralizantes em 99,52% dos participantes que receberam as duas doses da vacina e apresentou uma taxa de eficácia de 79,34%, na prevenção dos sintomas da Covid-19¹⁵⁴.</p> |
|--|--|

| 5 | Sinopharm Beijing | | | |
|---------------------------------------|--|-----------|--|---------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | China National Pharmaceutical Group Co., Ltd. (CNP GC) Sinopharm Group Co. Ltd., Beijing Institute of Biological Products, Wuhan Institute of Biological Products co., LTD. | | | |
| País | China | | | |
| Nome da vacina | BBIBP-CorV | | | |
| Plataforma tecnológica | Vírus inativado | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase III | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04510207 ChiCTR2000034780 | Fase III | Emirados Árabes, Egito, Bahrein e Jordânia | 2 doses |
| | NCT04560881 | Fase III | Argentina | 2 doses |
| | NCT04612972 | Fase III | Peru | 2 doses |
| | ChiCTR2000032459 ChiCTR2000031809 | Fase I/II | China | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo de fase III, registrado sob os códigos NCT04510207 e ChiCTR2000034780, caracteriza-se por ser multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo paralelo, para avaliar a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina SARS-CoV-2 inativada em população saudável com 18 anos ou mais. Esse ensaio testará duas vacinas, uma produzida por Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm (vacina BBIBP-CorV), e outra (ainda sem nome) produzida pelo Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm. Ambas as vacinas têm esquema de administração de 2 doses. A partir do | | | |

| | |
|---------------------------|---|
| | <p>início do estudo, em 16/07/2020, serão recrutados 45.000 voluntários nos Emirados Árabes, Egito, Bahrein e Jordânia.</p> <p>O estudo fase III, registrado sob o código NCT04560881, caracteriza-se por ser ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, com o objetivo de avaliar eficácia, imunogenicidade e segurança da vacina inativada, administrada por via intramuscular em esquema de 2 doses (dia 0 e 21), na população saudável com idade entre 18 e 85 anos de idade. O estudo iniciou o recrutamento em 16/09/2020, com amostra estimada de 3.000 voluntários na Argentina.</p> <p>O estudo de fase III, registrado sob o código NCT04612972, caracteriza-se por ser um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, que tem como objetivo avaliar a eficácia protetiva, a segurança e a imunogenicidade da vacina de vírus inativada baseada em Vero Cells, produzida em Beijing, administrada em 2 doses por via intramuscular em adultos com 18 a 60 anos de idade. O estudo iniciou o recrutamento em 10/09/2020, com amostra estimada de 6.000 voluntários no Peru.</p> <p>O estudo de fase I/II, registrado sob os códigos ChiCTR2000031809 e ChiCTR2000032459, refere-se a ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que objetiva avaliar segurança e imunogenicidade da vacina SARS-CoV-2 inativada, administrada em esquema de 2 doses, na população saudável da China com mais de 3 anos de idade. O recrutamento de cerca de 2.104 voluntários na China iniciou em 11/04/2020 e 28/04/2020.</p> |
| <p>Publicações</p> | <p>Em 06/06/2020, os resultados do estudo pré-clínico foram publicados no periódico <i>Cell</i>¹⁵⁵. As imunizações de duas doses usando 2 µg / dose de BBIBP-CorV forneceram proteção eficiente contra o desafio intratraqueal de SARS-CoV-2 em macacos <i>rhesus</i>, sem aumento detectável da infecção dependente de anticorpos.</p> <p>Em 15/10/2020, foi publicado um artigo, no periódico <i>The Lancet</i>¹⁵⁶, com resultados de um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, de fase I/II, realizado na cidade de Shangqiu Liangyuan, província de Henan/China, para avaliar a segurança e a tolerabilidade de uma vacina de vírus inativado, BBIBP-CorV. Na fase I, pessoas saudáveis, com idade entre 18-80 anos, que eram negativas para anticorpos IgM/IgG específicos contra SARS-CoV-2 no momento da triagem, foram alocadas em dois grupos de idade (18-59 anos e ≥60 anos) e aleatoriamente designados para receber vacina ou placebo em um esquema de duas doses de 2 µg, 4 µg ou 8 µg nos dias 0 e 28. Assim, 192 participantes foram recrutados (idade média 53,7 anos [DP 15,6]), com 24 participantes por grupo ou placebo. Foi relatada pelo menos uma reação adversa nos primeiros 7 dias de inoculação em 42 (29%) dos 144 participantes que receberam a vacina e a reação adversa sistêmica mais comum foi febre. Todas as reações adversas foram de gravidade leve ou moderada e nenhum evento adverso sério foi relatado dentro de 28 dias após a vacinação. Os títulos médios geométricos de anticorpos neutralizantes foram maiores no dia 42 no grupo de 18–59 anos e no grupo com 60 anos ou mais em comparação com o grupo de placebo, em todas as doses avaliadas. Na fase II, adultos saudáveis (com idade entre 18-59 anos) foram designados para receber vacina (n=84 participantes por grupo) ou placebo (n= 112) em um esquema de dose única de 8 µg no dia 0 ou em um esquema de duas doses de 4 µg nos dias 0 e 14, 0 e 21, ou 0 e 28. Pelo menos uma reação adversa nos primeiros 7 dias foi relatada em 76 (23%) de 336 participantes que</p> |

| | |
|----------------------------------|---|
| | <p>receberam a vacina. Um participante do grupo placebo e um do grupo 4 µg nos dias 0 e 21 relataram febre grau 3, que se resolveu sem medicação. Todas as outras reações adversas foram de gravidade leve ou moderada, sendo a reação adversa mais comum a febre. Os títulos de anticorpos neutralizantes desencadeados pela vacina, avaliados no dia 28, foram significativamente maiores no grupo de 4 µg (nos esquemas 0 e 21 e 0 e 28 dias) que no grupo de dose única com 8 µg, no grupo de 4 µg vacinados nos dias 0 e 14 e no grupo placebo. Assim, os autores concluem que a vacina inativada BBIBP-CorV é segura e bem tolerada em todas as doses testadas em dois grupos de idade. As respostas humorais contra SARS-CoV-2 foram induzidas em todos que receberam a vacina, sendo que a produção de anticorpos neutralizantes foi maior na dose de 4 µg nos esquemas de duas doses (0 e 21 dias e 0 e 28 dias).</p> |
| <p>Outras informações</p> | <p>Em 01/07/2020, o <i>China National Pharmaceutical Group Co. Ltd.</i> (CNPGC), anuncia a conclusão da construção de uma nova planta para vacinas contra o coronavírus que irá dobrar a sua capacidade de produção para mais de 200 milhões de doses por ano. Sua fábrica recém-construída em Wuhan, tem capacidade anual de mais de 100 milhões de doses, e agora, se soma à instalação finalizada que está baseada na cidade de Pequim¹⁵⁷.</p> <p>Em 28/07/2020, o Governo do Estado do Paraná assina um acordo de cooperação técnica e científica com a estatal chinesa Sinopharm para viabilizar desenvolvimento de ensaio clínico e eventual produção da vacina contra a Covid-19 no Estado, por meio do Instituto de Tecnologia do Paraná (Tecpar)¹⁵⁰.</p> <p>Em 14/09/2020, os Emirados Árabes Unidos autorizam o uso emergencial da vacina da Sinopharm em profissionais de saúde¹⁵⁸.</p> <p>Em 09/12/2020 o Ministério da Saúde e Prevenção dos Emirados Árabes Unidos concedeu o registro sanitário da vacina. Além disso, divulgou que revisou, em colaboração com o Departamento de Saúde de Abu Dhabi, os dados de análise provisória dos testes de fase III, que mostra que a vacina tem 86% de eficácia contra a infecção por Covid-19, uma taxa de soroconversão de 99% do anticorpo neutralizante e 100% de eficácia na prevenção de casos moderados e graves da doença, além de apresentar um bom perfil de segurança^{151,152}.</p> <p>Em 13/12/2020 a <i>National Health Regulatory Authority</i> (NHRA), do Bahrein, aprovou o registro oficial da vacina. A decisão da NHRA de aprovar e usar a vacina é baseada nos resultados dos ensaios clínicos de fase III que mostraram uma taxa de eficácia de 86%, uma taxa de soroconversão de 99% de anticorpos neutralizantes e 100% de eficácia na prevenção de casos moderados e graves da Covid-19, após testes em 42.299 voluntários¹⁵³.</p> <p>Em 30/12/2020, a Administração Nacional de Produtos Médicos da China (ANPM) anuncia que o Instituto de Produtos Biológicos da Sinopharm de Pequim apresentou oficialmente seu pedido de aprovação de mercado à administração da vacina. A empresa apresentou resultados clínicos parciais da fase III, que a vacina pode induzir anticorpos neutralizantes em 99,52% dos participantes que receberam</p> |

| | |
|--|---|
| | as duas doses da vacina e apresentou uma taxa de eficácia de 79,34%, na prevenção dos sintomas da Covid-19 ¹⁵⁴ . |
|--|---|

| 6 | Pfizer Inc. BioNTech SE | | | |
|---------------------------------------|---|-------------|---|--------------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Pfizer Inc., BioNTech SE, Fosun Pharma | | | |
| País | EUA/Alemanha | | | |
| Nome da vacina | BNT162, BNT162nb2, COMIRNATY® | | | |
| Plataforma tecnológica | Ácido Nucleico (RNA) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase II/III | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04368728 | Fase II/III | EUA, Argentina, Alemanha, África do Sul, Brasil e Turquia | 2 doses |
| | NCT04649021 | Fase II | China | 2 doses |
| | NCT04537949 EudraCT 2020-003267-26 | Fase I/II | Alemanha | 2 doses |
| | NCT04380701 EudraCT 2020-001038-36 | Fase I/II | Alemanha | 2 doses |
| | NCT04588480 | Fase I/II | Japão | 1 ou 2 doses |
| | NCT04523571 ChiCTR2000034825 | Fase I | China | 1 ou 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo de fase II/III (NCT04368728) caracteriza-se por ser um ensaio clínico placebo controlado, randomizado, com determinação de dose para avaliar a segurança, tolerabilidade, imunogenicidade e eficácia da vacina de BNT162b1 e BNT162b2 em voluntários saudáveis, com idade acima de 12 anos, em esquema de 2 doses (dia 0 e 21). O estudo começou em 29/04/2020, com amostra estimada de 44 mil voluntários em mais de 130 centros nos Estados Unidos, Argentina, Alemanha, África do Sul, Brasil e Turquia.</p> <p>No Brasil, o estudo iniciou em 05/08/2020, com amostra estimada de 3.100 voluntários em dois centros de pesquisa: em São Paulo - SP, no Centro Paulista de Investigação Clínica - CEPIC, e em Salvador - BA, no Centro de Pesquisa Clínica das Obras Sociais Irmã Dulce.</p> <p>O estudo de fase II (NCT04649021) caracteriza-se por ser um ensaio clínico randomizado, cego para o observador e controlado por placebo, que tem como objetivo avaliar a segurança e imunogenicidade da vacina BNT162b2 em voluntários saudáveis, com idade entre 18 e 85 anos, em esquema de 2 doses (dia 0 e 21). O estudo tem amostra estimada de 960 participantes na China.</p> <p>O estudo de fase I/II (NCT04380701 e NCT04537949), caracteriza-se por ser ensaio clínico de escalonamento de dose, para investigar a segurança e a imunogenicidade de variações da vacina BNT162 e BNT163, via intramuscular, em 456 e 120 adultos saudáveis, com idade entre 18 e 85 anos, respectivamente. O recrutamento iniciou em 09/09/2020.</p> | | | |

| | |
|--------------------|--|
| | <p>Outro estudo de fase I/II (NCT04588480) caracteriza-se por ser um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo e cego para observadores, em adultos saudáveis com idade entre 20 e 85 anos. Pretende-se avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina candidata BNT162b2, administrada por via intramuscular, com duas doses, separadas por 21 dias ou dose única. O recrutamento começou em 21/10/2020, com amostra estimada de 160 voluntários no Japão.</p> <p>O estudo de fase I (NCT04523571) caracteriza-se por ser um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo e cego para observadores, com 144 participantes saudáveis, com idade entre 18 e 85 anos, na China. Pretende-se avaliar a segurança e imunogenicidade da vacina de candidata BNT162b1, administrada por via intramuscular, com duas doses, separadas por 21 dias ou dose única. O recrutamento iniciou em 28/07/2020.</p> <p><u>Outras informações:</u></p> <p>Em 15/09/2020 a empresa informa que solicitou uma emenda ao protocolo de fase III para o <i>Food and Drug Administration</i> (FDA), e com objetivo incluir o recrutamento de novas populações (adolescentes, indivíduos portadores de HIV, hepatite C ou hepatite B), bem como de fornecer dados adicionais de segurança e eficácia¹⁵⁹.</p> |
| Publicações | <p>Em 01/07/2020, foram divulgados, no formato de <i>preprint</i>¹⁶⁰, resultados preliminares do estudo de fase I/II, com escalonamento de dose, multicêntrico, não randomizado, de uma vacina com mRNA de BNT162b1, nos Estados Unidos. Adultos saudáveis, de ambos os sexos, com idade entre 18 e 55 anos, foram selecionados e alocados em um dos três grupos, de doses crescentes (10 µg, 30 µg ou 100 µg) para receber um total de duas doses da vacina, por via intramuscular, com intervalo de 21 dias entre elas. Cada grupo foi constituído por 15 participantes, 12 em uso ativo da vacina e 3 em uso do placebo. O desfecho primário foram eventos adversos leves nos 7 dias após a aplicação de cada dose. O desfecho secundário foi a avaliação da produção de anticorpos neutralizantes (IgG de ligação a RBD). Os eventos sistêmicos mais comuns relatados nos 7 dias após cada vacinação em ambos os grupos, placebo e vacina, foram fadiga e dor de cabeça de leve a moderada, além de dor no local da aplicação. Fadiga, dor de cabeça, calafrios, dores musculares e dores nas articulações foram mais comuns no grupo ativo em comparação ao placebo. Os eventos sistêmicos aumentaram com aumento de dose e foram relatados em um número maior de indivíduos após a segunda dose (grupos de 10 µg e 30 µg), sendo a febre relatada por 8,3% (1/12) dos participantes dos grupos de 10 µg e 30 µg e por 50,0% (6/12) daqueles do grupo de 100 µg. Em função dos efeitos sistêmicos, os participantes do grupo 100 µg não receberam uma segunda dose. Após a segunda dose, 8,3% (1/12) dos participantes do grupo de 10 µg e 75,0% (9/12) dos participantes do grupo de 30 µg relataram febre, que se resolveu dentro de 1 dia. A maioria das reações locais e eventos sistêmicos atingiu o pico no dia 2 após a vacinação e foram resolvidos no dia 7. Quanto à imunogenicidade, as concentrações de anticorpos de ligação a RBD e os títulos neutralizantes de SARS-CoV-</p> |

2 foram avaliados no início, no dia 7 e em 21 dias após a primeira dose e 7 (dia 28) e 14 dias (dia 35) após a segunda dose de BNT162b1. Após 21 dias da primeira dose (para todas as três concentrações), foram observadas concentrações de IgG (534 - 1778 U/mL) que são compatíveis ao observado em pacientes após 14 dias da infecção com SARS-CoV-2. Sete dias após a segunda dose (nos grupos de 10 e 30 µg), as concentrações de IgG de ligação a RBD aumentaram para 4813 - 27872 U/mL. Observa-se que as concentrações se mantiveram altas até o último ponto medido (35 dias), a cinética e a durabilidade dos títulos neutralizantes continuam sendo monitoradas.

Em 20/07/2020, foi disponibilizado, em formato de *preprint*¹⁶¹, um manuscrito com resultados preliminares de um segundo estudo, complementar ao estudo divulgado em 01/07/2020, realizado em um centro na Alemanha. Trata-se de fase I/II com a BNT162b1, não randomizado, aberto, em adultos saudáveis, com idade entre 18 e 55 anos, cujos autores descrevem respostas de anticorpos e células T. Foram vacinados 60 participantes de ambos os sexos com a BNT162b1. Doze participantes por grupo de dose de 1 µg, 10 µg, 30 µg e 50 µg receberam uma primeira dose no dia 1 e foram desafiados no dia 22, e 12 participantes receberam uma dose principal de 60 µg apenas no dia 1. As concentrações de IgG de ligação a RBD e os títulos neutralizantes de SARS-CoV-2 foram avaliados no dia zero, 7 e 21 dias após a dose inicial de BNT162b1 (dias 8 e 22) e 7 e 21 dias após a dose de reforço (dias 29 e 43), exceto para a coorte de 60 µg, que recebeu apenas uma dose inicial. Os autores reportam que duas doses de 1 a 50 µg de BNT162b1 provocaram respostas robustas de células T CD4+ e CD8+ e fortes respostas de anticorpos, com concentrações de IgG de ligação a RBD claramente acima daquelas em um painel de soro humano convalescente (HCS) da Covid-19. No dia 43, as concentrações de anticorpos neutralizantes do soro de SARS-CoV-2 foram de 0,7 vezes (1 µg) a 3,5 vezes (50 µg) aos de HCS. Além disso, houve produção robusta de IFN γ a partir de células T CD4+ e CD8+, indicando uma resposta imunológica favorável, com propriedades antivirais e de imunidade. Assim, os autores concluem que o estudo confirma a dependência da dose de IgG de ligação à RBD e respostas de neutralização; e reproduz achados anteriores doses de 10 e 30 µg de BNT162b1 no estudo americano. Além disso, a produção de anticorpo específico para RBD, as células T e as respostas favoráveis às citocinas induzidas pela vacina de mRNA do BNT162b1 sugerem múltiplos mecanismos benéficos com potencial para proteção contra a Covid-19.

Em 12/08/2020, foram publicados resultados preliminares do estudo clínico de fase I/II no periódico *Nature*¹⁶². Tais informações já haviam sido descritas em 01/07/2020, quando foram apresentados os dados deste estudo no manuscrito disponibilizado em formato de *preprint*. Reitera-se sobre os principais achados deste estudo: 1) a segunda vacinação com 100 µg não foi administrada devido ao aumento da reatogenicidade e à falta de aumento significativo da imunogenicidade após uma dose única em comparação com a dose de 30 µg; 2) sete dias após a segunda dose (10 e 30 µg) os GMCs de IgG de ligação à RBD

aumentaram para 4.813 - 27.872 U/mL; 3) apesar de observarem que as concentrações se mantinham altas até o último ponto medido (35 dias), a cinética e a durabilidade dos títulos neutralizantes ainda estão sendo monitoradas. Os títulos neutralizantes alcançaram 1,9 a 4,6 vezes maiores que os títulos apresentados em um painel de soros de pacientes convalescentes da Covid-19 de pelo menos 14 dias após um PCR de SARS-CoV-2 positivo. Os autores concluem que os dados obtidos até o momento dão suporte para desenvolvimento clínico acelerado, incluindo testes de eficácia e fabricação a risco para maximizar a oportunidade para a produção rápida de uma vacina contra SARS-CoV-2. Estes resultados apoiam uma avaliação mais aprofundada deste candidato a vacina de mRNA.

Em 28/08/2020, foi disponibilizado em formato de *preprint*¹⁶³ um manuscrito, realizado nos Estados Unidos, com dados adicionais sobre a segurança e a imunogenicidade da fase I com as vacinas BNT162b1 e BNT162b2, os quais subsidiaram a seleção da vacina candidata para uma avaliação de segurança e eficácia de fase II/III. Neste estudo, de escalonamento de dose, controlado por placebo e cego para o observador, adultos saudáveis com idade entre 18 a 55 e idade entre 65 a 85 anos foram alocados de forma aleatória em grupos de 10 µg, 20 µg ou 30 µg. No intervalo de 21 dias, os participantes receberam duas doses de placebo ou de uma das duas candidatas à vacina BNT162b1 e BNT162b2 (BNT162b1, codifica um domínio ligado ao receptor de SARS-CoV-2 e a BNT162b2 codifica uma membrana de pré-fusão ancorada à proteína *spike* do SARS-CoV-2). Os participantes foram separados em grupos que diferiram por vacina, idade do participante e dose da vacina, totalizando 13 grupos experimentais. Cada um dos grupos continha 15 participantes, dos quais 12 receberam vacina e 3 receberam placebo. As vacinas foram administradas nas doses 10 µg, 20 µg ou 30 µg. Um grupo de participantes de 18 a 55 anos recebeu 1 dose de 100 µg de BNT162b1 ou placebo. No geral, os participantes eram predominantemente brancos (67% - 100%) e não hispânicos / não latinos (92% - 100%). Nos grupos de participantes mais velhos, a maioria era composto por mulheres. A idade média dos participantes mais jovens era de 35-37 anos e dos participantes mais velhos era de 68-69 anos. Em adultos mais jovens e mais velhos, as duas vacinas desencadearam respostas sorológicas dose-dependente de forma similar. Os resultados alcançados com as duas vacinas são comparáveis ou superiores a um painel de soros convalescentes de pacientes com SARS-CoV-2. No geral, a BNT162b2 foi associada a uma menor reatividade sistêmica, principalmente em idosos. Segundo os autores, esses resultados apoiam a seleção da vacina candidata BNT162b2 para a avaliação de segurança e eficácia em larga escala nas fases II/III, atualmente em andamento.

Em 30/09/2020, foi publicado um artigo no periódico *Nature*¹⁶⁴ com resultados complementares aos resultados dos estudos publicados anteriormente sobre os dados de segurança, tolerabilidade e resposta de anticorpos de um ensaio fase I/II, cego para o observador e controlado por placebo realizado na Alemanha. A vacina contém BNT162b1, um mensageiro modificado com nucleosídeo formulado por

nanopartícula de lipídeo (LNP) RNA (mRNA), que codifica o domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína spike 1 do SARS-CoV-2. Este segundo ensaio de fase I/II, aberto, não randomizado, foi conduzido em adultos saudáveis, de 18 a 55 anos de idade. Duas doses de 1-50 µg de BNT162b1 provocaram respostas robustas quanto à produção de células T CD4⁺ e CD8⁺ e fortes respostas de anticorpos, com concentrações de IgG de ligação a RBD claramente acima daquelas em um painel de amostra de soro de convalescença humana da Covid-19 (HCS). Os títulos médios de neutralização do soro no dia 43 da imunização foram de 0,7 vezes (1 µg) a 3,5 vezes (50 µg) daqueles observados no painel HCS. Os soros neutralizaram amplamente os pseudovírus com diversas variantes da proteína *spike* do SARS-CoV-2. A maioria dos participantes tinha resposta imune de T *helper* tipo 1 (Th1) induzida com expansão de células T CD8⁺ e CD4⁺ específicas de RBD. O interferon (IFN) γ foi produzido por uma alta fração de células T CD8⁺ e CD4⁺ específicas de RBD. Os autores concluíram que a produção de anticorpo específico para RBD, a presença de células T e a produção de citocinas induzidas pela vacina de mRNA BNT162b1 sugerem múltiplos mecanismos benéficos com potencial para proteger contra Covid-19.

Em 14/10/2020, foi publicado um artigo, no periódico *The New England Journal of Medicine*¹⁶⁵, de um estudo clínico de fase I cujos resultados foram divulgados no manuscrito em formato de *preprint* em 28/08/2020. Neste estudo, um total de 195 participantes foram submetidos à randomização. Em cada um dos 13 grupos de 15 participantes, 12 participantes receberam vacina e 3 receberam placebo. Os participantes, com 18 a 55 anos de idade, receberam uma das doses 10µg, 20µg ou 30µg de BNT162b1 e relataram com frequência febre leve a moderada e calafrios, com 75% dos participantes reportaram temperatura igual ou superior a 38,0°C, após a segunda dose de 30µg. Os participantes com 65 a 85 anos relataram eventos mais leves. Os participantes que receberam a candidata BNT162b2 tiveram eventos adversos mais leves do que os participantes do grupo BNT162b1, tanto em indivíduos jovens como nos idosos. Os títulos de neutralização mais elevados foram medidos em amostras obtidas no dia 28 ou no dia 35. Os 50% de títulos médios geométricos (GMT) de anticorpos neutralizantes para as duas vacinas candidatas ao nível de dose de 30µg no dia 28 ou dia 35 variaram de 1,7 a 4,6 vezes o GMT do painel de soro convalescente entre os participantes de 18 a 55 anos de idade e de 1,1 a 2,2 vezes entre aqueles de 65 a 85 anos. Baseado nos achados desse estudo, os autores concluíram que a vacina candidata BNT162b2 deve seguir para avaliação de segurança e eficácia das fases II/III.

Em 08/09/2020, foi disponibilizado em formato de *preprint* os resultados do estudo pré-clínico sobre a imunogenicidade e o efeito protetor antiviral em modelo animal de macacos rhesus da candidata à vacina BNT162b2. Esta é formulada com LNP-mRNA modificado com nucleosídeos que codificam a glicoproteína de pico capturada em sua conformação de pré-fusão. Após a expressão da sequência de codificação BNT162b2 nas células, aproximadamente 20% das moléculas de pico estão no estado, uma RBD 'up' e duas-RBD 'down'. Para avaliar

a proteção mediada por BNT162b2 em primatas não humanos, grupos de seis macacos rhesus machos com 2-4 anos de idade foram imunizados via intramuscular (IM) com doses de 30 ou 100 µg de BNT162b2 ou, quando no grupo controle, solução salina nos dias 0 e 21. Sete dias após a dose 2 (dia 28), a concentração média (GMCs) de IgG de ligação-S1 foi de 30.339 unidades (U) / mL (na dose de 30 µg) e de 34.668 U / mL (na dose de 100 µg). O IgG GMC de ligação-S1 de um painel de 38 soros humanos convalescentes SARS-CoV-2 foi de 631 U / mL foi utilizado para a comparação, mostrando a concentração substancialmente menor do que os GMCs dos macacos rhesus imunizados após uma ou duas doses. Cinquenta por cento dos anticorpos de neutralização do vírus (GMTs) foram detectáveis em soros de macacos rhesus no dia 21, após a dose 1, e atingiram a concentração de pico com GMT de 962 (Dia 35, 14 dias após a dose 2 de 30 µg) ou 1.689 (Dia 28, 7 dias após a dose 2 de 100 µg). GMTs robustos de 285 para 30 µg e 310 para níveis de dose de 100 µg persistiram pelo menos até o Dia 56. Para efeito de comparação, apresentou-se o painel de neutralização (GMT) do soro de humanos convalescentes foi de 94. De forma geral, os animais infectados com vírus não mostraram sinais clínicos significativos de doença. A imunização com BNT162b2 reduziu a infecção viral, pois não foi detectado RNA viral no trato respiratório inferior dos animais imunizados, enquanto na maioria dos animais não imunizados (solução salina) houve evidência de RNA viral. O padrão, magnitude e durabilidade das respostas humorais e celulares ao BNT162b1 em camundongos (de estudos prévios pré-clínicos) e macacos estavam na faixa dos provocados por BNT162b2, assim como a proteção dos macacos contra o desafio do vírus, indicando que esses recursos são amplamente intrínsecos à classe para esta plataforma de vacina em particular. O BNT162b2 demonstrou efeitos antivirais protetores, com altos títulos de anticorpos neutralizantes e uma resposta celular influenciada por Th1 em macacos rhesus¹⁶⁶. Em 10/12/2020 foi publicado um artigo, no periódico *The New England Journal of Medicine*, sendo um relatório parcial da fase II/III, com os resultados de eficácia e segurança da vacina candidata, avaliada em pessoas com 16 anos ou mais e que receberam duas doses da vacina BNT162b2 (30 µg por dose, administradas com 21 dias de intervalo). Dentre os 36.523 participantes que não tinham evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2, houve 8 casos de Covid-19 entre os participantes designados para receber BNT162b2 e 162 casos entre aqueles designados para receber placebo. Assim, a vacina BNT162b2 foi 95% eficaz na prevenção de Covid-19 (IC95%: 90,3 a 97,6). Entre os participantes com e sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2, nove casos de Covid-19 pelo menos 7 dias após a segunda dose foram observados entre os receptores da vacina e 169 entre os receptores de placebo, correspondendo a 94,6% de eficácia (IC95%: 89,9 a 97,3). Ademais, foi observada uma eficácia semelhante (89,3% a 100%) em subgrupos definidos por idade, sexo, raça, etnia, índice de massa corporal inicial e a presença de doenças coexistentes. O perfil de segurança da BNT162b2 foi caracterizado por dor leve a moderada de curto prazo no local da injeção, fadiga e dor de cabeça. A incidência de

| | |
|----------------------------------|--|
| | <p>eventos adversos graves foi baixa e semelhante nos grupos da vacina e do placebo¹⁶⁷.</p> <p>Em 11/12/2020 foi disponibilizado em formato <i>preprint</i> os resultados de um novo estudo de fase I/II, aberto, não randomizado, em adultos saudáveis (19 a 55 anos) que avaliou a resposta imunológica após uma dose inicial de 1, 10, 20 ou 30 µg no dia 1 e uma dose de reforço no dia 22. Os autores reportam que a BNT162b2 induziu fortes respostas de anticorpos, com concentrações de anticorpos IgG de ligação à proteína S acima daquelas em um painel de amostra de soro convalescentes humanos (HCS). No dia 29 (7 dias após o reforço), os títulos médios geométricos neutralizantes de 50% do soro de SARS-CoV-2 foram de 0,3 vezes (1 µg) a 3,3 vezes (30 µg) aqueles do painel HCS. Os soros produzidos pelo BNT162b2 neutralizaram os pseudovírus com diversas variantes do SARS-CoV-2 S. Ao mesmo tempo, na maioria dos participantes, as células T CD8 + específicas para S e T helper tipo 1 (TH1) CD4+ se expandiram, com uma alta fração produzindo interferon-γ (IFNγ). As células T CD8 + mostraram ser do fenótipo de memória efetora diferenciada cedo, com especificidades únicas atingindo 0,01-3% das células T CD8 + circulantes. Esses resultados indicam que a vacina BNT162b2 induz uma resposta imune humoral e celular adaptativa combinada, que, juntas, podem contribuir para a proteção contra a Covid-19¹⁶⁸.</p> |
| <p>Outras informações</p> | <p>No dia 11/06/2020, o Banco Europeu de Investimento (BEI) e a BioNTech firmam contrato de financiamento de 100 milhões de euros para apoiar o desenvolvimento da vacina BNT162 que também permitirá à empresa expandir sua capacidade de fabricação, a fim de fornecer a vacina de forma mais rápida¹⁶⁹.</p> <p>Em 31/07/2020, as empresas anunciam uma parceria com o Japão para fornecer até 120 milhões de doses da vacina BNT162 a este país durante o primeiro semestre de 2021¹⁷⁰.</p> <p>Ainda em julho, o governo argentino anuncia a assinatura de contrato com a Fundação <i>Infant</i>, para a realização dos estudos de fase III no país¹⁷¹</p> <p>Em 05/08/2020, a empresa divulga acordo para fornecimento de doses para o governo canadense¹⁷².</p> <p>Em 15/09/2020, a empresa anuncia que a vacina deve ser armazenada em condição de congelamento a -70° C (+/- 10 °C) por até 6 meses, e que será possível manter condições de refrigeração em temperatura de 2 a 8 °C, nos locais de uso (pontos de administração), por até 5 dias^{159 173}.</p> <p>Em 06/10/2020, a empresa anuncia que iniciou a submissão contínua de documentos à Agência Europeia de Medicamentos (EMA), como parte do processo de avaliação para obter o registro sanitário da vacina¹⁷⁴.</p> <p>Em 09/10/2020, a submissão contínua também foi realizada junto à Agência Canadá, autoridade sanitária daquele país, visando à avaliação para obter o registro sanitário¹⁷⁵.</p> <p>Em 08/11/2020, a Pfizer informa que 38.955 participantes, do total planejado de 43.998, já receberam a segunda dose da vacina¹⁷⁶.</p> <p>Em 09/11/2020, Pfizer e BioNTech anunciam que a candidata à vacina obteve uma taxa de eficácia acima de 90%, 7 dias após a segunda dose. Isso significa que a proteção é alcançada 28 dias após o início da vacinação, uma vez que o esquema consiste em 2 doses (0 e 21 dias).</p> |

Essa é a primeira análise de eficácia provisória, realizada por um Comitê de Monitoramento de Dados (CMD) externo e independente, a partir de dados do estudo de fase III. A análise incluiu 94 casos confirmados de Covid-19, em participantes sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2. De acordo com o Comitê, nenhuma preocupação séria de segurança foi observada. A previsão é que as empresas submetam à FDA o pedido de Autorização para Uso de Emergencial nos EUA, logo após ser alcançado o marco de segurança exigido, atualmente previsto para ocorrer na terceira semana de novembro. A análise final deve envolver um total de 164 casos confirmados. O estudo também avaliará o potencial da vacina em fornecer proteção contra Covid-19 em pessoas que já tiveram exposição ao SARS-CoV-2, bem como a prevenção contra a manifestação grave da doença¹⁷⁷.

Em 11/11/2020, Pfizer e BioNTech chegam a um acordo com a Comissão Europeia para fornecer um total de 200 milhões de doses e a opção de solicitar 100 milhões de doses adicionais da candidata à vacina, com entregas a partir do final de 2020, sujeitas à aprovação regulatória¹⁷⁸.

Em 18/11/2020, a empresa informa que a análise primária do estudo de fase III demonstra 95% de eficácia da vacina. Dos 170 casos confirmados de Covid-19 em participantes do estudo, 162 foram do grupo placebo e 8 do grupo que recebeu a vacina. Em idosos com mais de 65 anos de idade, observou-se eficácia superior a 94%. De acordo com as informações mais atuais divulgadas sobre a capacidade de produção, as empresas esperam produzir globalmente até 50 milhões de doses da vacina em 2020 e até 1,3 bilhão de doses até o final de 2021¹⁷⁹.

Em 20/11/2020, Pfizer e BioNTech anunciam que solicitaram a autorização de uso emergencial à FDA, realizaram a submissão contínua junto às autoridades sanitárias da Austrália, Japão e Reino Unido, e planejam submeter o processo em outras agências regulatórias em todo o mundo¹⁷³.

Em 20/11/2020, o FDA anuncia que agendou uma reunião de seu Comitê Consultivo de Vacinas e Produtos Biológicos Relacionados (VRBPAC) para discutir o pedido de autorização de uso emergencial da vacina da Pfizer/BioNTech nos Estados Unidos¹⁸⁰.

Em 01/12/2020, as empresas anunciam que a EMA confirma o pedido de Autorização Condicional de Comercialização para BNT162b2, protocolado pela Pfizer e BioNTech em 30/11/2020. Essa submissão conclui o processo de submissão contínua, iniciado em 06/10/2020¹⁸¹.

Em 02/12/2020, as empresas divulgam que Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde (MHRA) do Reino Unido concedeu uma autorização temporária para uso emergencial da vacina BNT162b2. A respeito das condições de armazenamento, foram desenvolvidas caixas transportadoras para manter as condições de armazenamento recomendadas (-70 ° C ± 10 ° C) por até 10 dias, sem abrir. Uma vez aberto, deve-se fazer a troca do gelo seco a cada 5 dias, até completar 30 dias, seguindo as instruções de manuseio. Cada caixa transportadora contém um sensor térmico habilitado para GPS para rastrear a localização e a temperatura de cada remessa de vacina¹⁸².

| | |
|--|---|
| | <p>Em 09/12/2020, as empresas divulgam que a Health Canada concedeu a autorização sob ordem provisória para o uso emergencial da vacina BNT162b2¹⁸³.</p> <p>Em 11/12/2020, as empresas anunciam que a FDA concedeu a autorização para uso emergencial da vacina BNT162b2 em indivíduos acima de 16 anos¹⁸⁴. Um dia após esse anúncio, o Comitê Consultivo sobre Práticas de Imunização, do Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA, votou pela recomendação do uso da vacina em pessoas com 16 anos de idade ou mais¹⁸⁵.</p> <p>Em 14/12/2020, a Pfizer informa que foram recrutados 44.863 participantes do total planejado de 43.998, sendo que 43.004 participantes já receberam a segunda dose da vacina¹⁷⁶.</p> <p>Em 16/12/2020, BioNTech e Fosun Pharma informam que celebrou um acordo para fornecer 100 milhões de doses iniciais à China¹⁸⁶.</p> <p>Em 17/12/2020, a Pfizer informa que a vacina Pfizer-BioNTech Covid-19 foi autorizada para uso emergencial nos EUA a fim de prevenir a Covid-19 em indivíduos com 16 anos de idade e mais velhos¹⁸⁷.</p> <p>Em 19/12/2020, a Agência Reguladora Suíça de Produtos Terapêuticos - Swissmedic, autoriza registro da vacina da Pfizer/BioNTech a partir do processo de submissão contínua, após a análise do nível de proteção conferido sete dias após a segunda injeção da vacina ser superior a 90%¹⁸⁸.</p> <p>Em 29/12/2020, a Pfizer informa que a União Europeia (UE) ampliou encomenda para 300 milhões de doses da vacina COMIRNATY® que será produzida na Europa¹⁸⁹.</p> <p>Em 31/12/2020, a OMS publicou o registro de uso emergencial ("Emergency Use Listing" - EUL) para vacina da Pfizer/BioNTech. Essa medida possibilita compras de vacinas por organizações internacionais, como UNICEF e OPAS, assim como pela COVAX Facility¹⁹⁰.</p> <p>Até 31/12/2020, os países que obtiveram a autorização para uso emergencial estão aqui listados: Áustria, Bahrain, Bélgica, Bulgária, Canadá, Chile, Colômbia, Costa Rica, Croácia, Chipre, República Checa, Dinamarca, Equador, Estônia, Finlândia, França, Alemanha, Grécia, Hungria, Islândia, Irlanda, Israel, Itália, Jordânia, Kuwait, Letônia, Liechtenstein, Lituânia, Luxemburgo, Malta, México, Países Baixos, Noruega, Omã, Panamá, Polônia, Portugal, Catar, Romênia, Arábia Saudita, Singapura, Eslováquia, Eslovênia, Espanha, Suécia, Suíça, Reino Unido e Estados Unidos^{191,192}.</p> <p>Em 31/12/2020 a situação da análise dos documentos enviados à Anvisa pela Pfizer: dados dos estudos de fase I, II e III com análise concluída pela Agência. Quanto à avaliação de qualidade, o pacote 1 com dados preliminares referentes à tecnologia farmacêutica (produção, controle de qualidade e estabilidade) encontra-se com análise concluída. A análise do plano parcial de gerenciamento de risco encontra-se com seu processo concluído⁹⁹.</p> <p><u>Participação em iniciativa de fomento:</u></p> <p>Esta é uma das vacinas contempladas pelo “<i>Operation Warp Speed</i>” (OWS).</p> |
|--|---|

| 7 | Janssen Pharmaceutical Companies | | | |
|---------------------------------------|---|------------|--|--------------|
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | Janssen Pharmaceutical Companies Johnson & Johnson, Beth Israel Deaconess Medical Center, Emergent BioSolutions, Catalent, Biological E, Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA) | | | |
| País | Bélgica | | | |
| Nome da vacina | Ad26.COV2.S /JNJ-78436735 / Ad26COVS1 / VAC31518 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em vetor viral não replicante | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase III | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04614948 | Fase III | Estados Unidos, Bélgica, Colômbia, França, Alemanha, África do Sul, Filipinas, Espanha e Reino Unido | 2 doses |
| | NCT04505722 | Fase III | Brasil, Estados Unidos, Argentina, Chile, Colômbia, México, Peru e África do Sul | 1 dose |
| | NCT04436276 EudraCT 2020-001483-28 | Fase I/IIa | Estados Unidos, Bélgica | 1 ou 2 doses |
| | NCT04535453 EudraCT 2020-002584-63 | Fase IIa | Alemanha, Holanda, Espanha | 1 ou 2 doses |
| | NCT04509947 | Fase I | Japão | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo de fase III (NCT04614948) caracteriza-se como ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e segurança de Ad26.COV2.S para a prevenção de Covid-19, administrada em duas doses com intervalo de 57 dias, por via intramuscular, em adultos ≥ 18 a < 60 anos. O recrutamento começou em 06/11/2020, com amostra estimada de 30.000 participantes dos seguintes países: Estados Unidos, Bélgica, Colômbia, França, Alemanha, África do Sul, Filipinas, Espanha e Reino Unido.</p> <p>O estudo de fase III (NCT04505722) caracteriza-se como ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e segurança da vacina Ad26.COV2.S para a prevenção de Covid-19, administrada em dose única por via intramuscular, em adultos ≥ 18 a < 60 anos com e sem comorbidades e adultos ≥ 60 anos com e sem comorbidades. O recrutamento começou em 07/09/2020, com amostra estimada de 60.000 participantes nos seguintes países: Estados Unidos, Brasil, Argentina, Chile, Colômbia, México, Peru, Filipinas, África do Sul e Ucrânia.</p> <p>Os estudos de fase I/IIa, registrados sob os códigos NCT04436276 e EudraCT 2020-001483-28, caracterizam-se como ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina Ad26.COV2.S, administrada em 1 ou 2 doses por via intramuscular, em adultos maiores de 18 anos. O recrutamento começou em 15/07/2020, com amostra estimada de 1.045 voluntários nos Estados Unidos e na Bélgica.</p> | | | |

| | |
|---------------------------|---|
| | <p>Os estudos de fase IIa, registrados sob os códigos NCT04535453 e EudraCT 2020-002584-63, caracterizam-se como ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar níveis de dose e intervalo da vacinação com a vacina Ad26.COVS.2, administrada por via intramuscular, em adultos maiores de 18 anos. O recrutamento começou em 28/08/2020, com amostra estimada de 550 voluntários na Alemanha, Holanda, Espanha.</p> <p>O estudo de fase I, registrado sob o código NCT04509947, caracteriza-se como ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina Ad26.COVS.2, administrada em 2 doses por via intramuscular, em adultos maiores de 20 anos. O recrutamento começou em 11/08/2020, com amostra estimada de 250 voluntários no Japão.</p> <p><u>No Brasil:</u></p> <p>Em 18/08/2020 a Anvisa publicou a aprovação para a condução do ensaio clínico de fase III ENSEMBLE (NCT04505722), no Brasil. A inclusão do primeiro participante deste estudo clínico no Brasil ocorreu em 9/10/2020, com amostra estimada de 7.560 voluntários brasileiros, em 11 estados (28 centros): São Paulo, Minas Gerais, Distrito Federal, Rio de Janeiro, Paraná, Bahia, Rio Grande do Norte, Santa Catarina, Rio Grande do Sul, Mato Grosso e Mato Grosso do Sul¹⁹³. O centro coordenador da pesquisa é Centro Paulista de Investigação Clínica (Cepic)¹⁹⁴.</p> <p>Em 27/11/2020, a Anvisa informa que recebeu o pedido de submissão contínua da vacina Covid-19 AD26.COVS.2 pelo desenvolvedor Janssen-Cilag¹⁹⁵. A documentação referente à fase I e II do desenvolvimento clínico da vacina foi apresentada em 30/11/2020 e se encontra em análise pela Anvisa⁹⁹</p> <p><u>Outras Informações:</u></p> <p>Em 06/11/2020, foi iniciado o estudo de fase III complementar (ENSEMBLE 2), com o regime de duas doses. Esse estudo está sendo conduzido em colaboração com o Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde do Reino Unido (NIHR) e ocorre em 106 centros de pesquisa: Estados Unidos, Bélgica, Colômbia, França, Alemanha, África do Sul, Filipinas, Espanha e Reino Unido¹⁹⁶.</p> <p>O ensaio clínico de fase III, com dose única, finalizou o seu recrutamento em todos os centros participantes do estudo com aproximadamente 45.000 participantes. A análise interina deste estudo poderá ser realizada em janeiro de 2021 se a quantidade de eventos da doença (Covid-19) seja alcançada até esta data. Se os dados a partir desta análise indicarem que a vacina é segura e eficaz, a empresa pretende enviar, em fevereiro, uma solicitação de autorização de uso de emergência à FDA¹⁹⁷.</p> |
| <p>Publicações</p> | <p>Em 30/07/2020 foi publicado um artigo, no periódico <i>Nature</i>¹⁹⁸, com os resultados de um ensaio pré-clínico cujo objetivo foi avaliar o efeito de uma dose da vacina Ad26 contra a replicação viral do SARS-CoV-2 em primatas não humanos. Os autores produziram sete vetores Ad26 que expressam variantes da proteína <i>spike</i>. Essas variantes, por sua vez, refletem diferentes sequências líderes, formas antigênicas e mutações de estabilização. Foram avaliados 52 macacos <i>rhesus</i> adultos, de 6 a 12 anos de idade, imunizados com vetores Ad26. Os animais receberam uma única imunização de 10 e 11 partículas virais de vetores Ad26, por via intramuscular, sem adjuvante na semana 0. Observou-se anticorpos de ligação específicos para receptores do domínio de ligação por ELISA</p> |

em 31 de 32 animais vacinados até a semana 2 e em todos os animais vacinados até semana 4. Os títulos de anticorpos neutralizantes induzidos pela vacina correlacionaram-se com a eficácia protetora, sugerindo um correlato imune de proteção. Na semana 6, todos os animais foram desafiados com uma dose infecciosa de SARS-CoV-2 pelas vias intranasal e intratraqueal. Todos os 20 controles simulados foram infectados e mostraram um pico mediano de 4,89 (IQR: 3,85-6,51) log₁₀ cópias de sgRNA / ml em BAL (presença do vírus). Em contraste, os animais que receberam Ad26 não demonstraram vírus detectáveis (limite de quantificação 1,69 log₁₀ cópias de sgRNA / ml). Como conclusão, os dados demonstram que uma única imunização de vacinas baseadas em vetor Ad26 para SARS-CoV-2 provocou títulos robustos de anticorpos neutralizantes e forneceu proteção completa ou quase completa contra o desafio de SARS-CoV-2 em macacos rhesus.

Em 03/09/2020 foi publicado um artigo, no periódico *Nature*¹⁹⁹, com os resultados de um ensaio pré-clínico cujo objetivo foi avaliar a resposta a uma vacina em modelo animal de hamsters e primatas. Estes resultados demonstraram que uma única dose de Ad26-S.PP produziu uma resposta robusta de anticorpos neutralizantes contra SARS-CoV-2, protegendo contra a doença clínica grave em hamsters, de modo que no grupo controle foi caracterizada por uma acentuada perda de peso, pneumonia grave e parcial mortalidade e no grupo vacinado apresentou mínima perda de peso, pneumonia e mortalidade nula. A resposta de anticorpos neutralizantes foi correlacionada com a proteção à doença clínica, bem como a redução da replicação no trato respiratório superior e inferior em hamsters e primatas não humanos. Esses dados demonstram uma proteção contra SARS-CoV-2 e esses resultados são direcionadores para estudos pré-clínicos de vacinas, de tratamento e da patogênese do SARS-CoV-2.

Em 25/09/2020, foi disponibilizado em formato de *preprint*²⁰⁰ um manuscrito com resultados preliminares de um estudo clínico multicêntrico de fase I/II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina Ad26.COVS, um vetor baseado em adenovírus 26 não replicante que expressa a proteína de fusão de pico *spike* (S) do SARS-CoV-2. O Ad26.COVS foi administrado nas doses de 5x10¹⁰ ou 1x10¹¹ partículas virais (vp) por vacinação, seja como uma dose única ou como um esquema de duas doses espaçadas por 56 dias em adultos saudáveis, divididos em três coortes (de 18-55 anos: coorte 1a e 1b, com = 402 e; idosos saudáveis com mais de 65 anos: coorte 3; n = 394). Após a administração da primeira dose, foram realizadas análises preliminares com os dados de segurança cegos das coortes 1a, 1b e 3 e dados de imunogenicidade não cega do grupo da coorte 1a e 3. Ao que se refere aos dados de segurança, observou-se que nas coortes 1 e 3 ocorreram eventos adversos (EAs) locais em 58% e 27% dos participantes, respectivamente; e os EA sistêmicos foram relatados em 64% e 36% dos participantes, respectivamente. Houve febre em ambas as coortes 1 e 3 em 19% (5% grau 3) e 4% (0% grau 3), respectivamente, sendo em sua maioria leve ou moderada e resolvida em 1 a 2 dias após a vacinação. O EA mais frequente foi dor no local da injeção e os EAs com queixas mais frequentes foram fadiga, cefaleia e mialgia. Após uma dose única, a taxa de soroconversão (concentração inibitória de 50% - IC50) foi de 92% no dia 29 após a imunização na coorte 1a, com títulos geométricos médios

(GMTs) de 214 (IC 95%: 177; 259) e 92% com GMTs de 243 (IC 95%: 200; 295) para a dose de 5×10^{10} e 1×10^{11} vp, respectivamente. Um perfil de imunogenicidade semelhante foi observado nos primeiros 15 participantes na coorte 3, na qual houve 100% de soroconversão com GMTs de 196 (IC 95%: 69; 560) e 83% de soroconversão com GMTs de 127 (IC 95%: <58; 327] nas doses de 5×10^{10} ou 1×10^{11} vp, respectivamente. A soroconversão para anticorpos S foi observada em 99% dos participantes da coorte 1a com GMTs de 528 (IC 95%: 442; 630) e GMTs de 695 (IC 95%: 596; 810), para as doses 5×10^{10} ou 1×10^{11} vp, respectivamente, e em 100% da coorte 3 com GMTs de 507 (IC de 95%: 181; 1418) e 248 (IC de 95%: 122; 506), doses 5×10^{10} ou 1×10^{11} vp, respectivamente. No dia 14 após a imunização, as respostas de células T CD4+ específicas produtoras de citocinas Th1 foram medidas em 80% e 83% de um subconjunto de participantes na coorte 1a e 3, respectivamente, com nenhuma ou muito baixas respostas Th2, indicativas de um fenótipo distorcido em Th1 em ambas as coortes. As respostas das células T CD8+ também foram robustas em ambas as coortes 1a e 3, para ambas as doses. Os autores concluem que o perfil de segurança e imunogenicidade após dose única dão suporte para o desenvolvimento clínico adicional de Ad26.COV2.S em dose de 5×10^{10} vp, como uma vacina potencialmente protetora contra Covid-19.

Em 28/09/2020 foi publicado um artigo, no periódico *Nature*²⁰¹, com os resultados de um ensaio pré-clínico cujo objetivo foi avaliar *in vitro* e em *in vivo* os diferentes desenhos da proteína spike (S) para a seleção de uma candidata à vacina contra SARS-CoV-2. Como resultado, foi demonstrado que o desenho da proteína S é crítica para as características do imunógeno, bem como para os resultados das respostas elicitadas pela vacina. Em estudos *in vivo* foi avaliada a imunogenicidade em camundongos, em que o vetor Ad26 codifica a proteína S estabilizada ligada à membrana do SARS-CoV-2, estimulando potente imunidade humoral de anticorpos neutralizantes e imunidade celular que foi polarizado em direção a Th1 IFN- γ . O agravamento da doença relacionada à vacina foi associado aos baixos títulos de anticorpos neutralizantes e uma resposta imune Th2 enervada. A potência da vacina baseada em Ad26 que codifica S.PP (Ad26.S.PP) e que induz a imunidade contra a infecção por SARS-CoV-2 foi demonstrada com sucesso em desafio à modelo animal de primata não humano.

Em 17/11/2020 foi publicado um artigo, no periódico *Nature*²⁰², com os resultados de um ensaio pré-clínico realizado em modelo animal de primatas não humanos (NHP) cujo objetivo foi avaliar a imunogenicidade de regimes de uma dose [grupo de 1×10^{11} partículas virais (vp) ou 5×10^{10} vp Ad26.COV2.S] e de duas doses (5×10^{10} vp Ad26.COV2.S) em macacos-rhesus adultos e em macacos mais velhos com a administração em intervalo de 4 ou 8 semanas e avaliação de até 14 semanas após a primeira dose a fim de obter informações sobre a durabilidade da imunidade de uma dose e o impacto de uma segunda dose quanto à magnitude das respostas imunes específicas à proteína spike. Observou-se que uma segunda dose de vacina, administrada 8 semanas após a primeira imunização, induziu um aumento significativo de anticorpos de ligação específica ao antígeno e respostas de anticorpos neutralizantes em animais adultos e nos animais mais velhos em comparação com uma dose única. Reitera-se que houve algum declínio ao longo do tempo desses anticorpos de ligação, enquanto as respostas de anticorpos

| | |
|----------------------------------|--|
| | <p>neutralizantes foram mantidas de forma mais estável, fornecendo um sinal precoce de imunidade durável induzida pela vacina candidata Ad26.COVS2.S. Embora as respostas imunes humorais tenham sido significativamente maiores nos animais que receberam a dose de 1×10^{11} vp em comparação com os que receberam a dose da vacina de 5×10^{10} vp, as diferenças nos níveis de anticorpos neutralizantes diminuíram ao longo do tempo e não sugerem um benefício claro da dose mais elevada. Além disso, as respostas de anticorpos em macacos adultos foram mantidas até 14 semanas após a primeira imunização, fornecendo uma indicação precoce da durabilidade das respostas imunes induzidas por uma dose única de Ad26.COVS2.S. Demonstrou-se que um regime de vacina com um intervalo de 8 semanas entre as doses é preferível a um regime com um intervalo de 4 semanas. Ao que se refere ao grupo de NHP que foi administrado adjuvante, induziu uma resposta imune mais enviesada de Th₂, como já esperado com o uso deste adjuvante, e confirmando que uma resposta Th₂ pode ser induzida neste modelo animal de NHP. Ademais, a resposta de Th₁ no NHP junto com a indução robusta por Ad26.COVS2.S de anticorpos de neutralização e durável, reduzem a probabilidade de agravamento da doença associada ao uso da vacina. Os autores concluem que os dados obtidos neste estudo apoiam a realização de um ensaio clínico de fase III com um regime de duas doses de Ad26.COVS2.S em adultos e idosos.</p> |
| <p>Outras informações</p> | <p>Em 06/07/2020, a empresa assina contrato com a <i>Emergent BioSolutions</i> para fabricação em larga escala do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) da vacina²⁰³.</p> <p>Em 04/10/2020, a empresa informa, a partir de comunicado por <i>press release</i>, que por meio de uma análise interina preliminar do estudo I/IIa em andamento, administração de dose única, 97% dos participantes apresentaram anticorpos neutralizantes do vírus SARS-CoV-2 de tipo selvagem detectáveis, com um título superior a 1: 100 em maior que 80% dos participantes e foram reportados dois eventos adversos sérios e nenhum evento de grau 4. O esquema de duas doses pode ter potencial em oferecer maior tempo de permanência destas doses nos indivíduos vacinados. Desta forma, além de estar realizando um estudo de fase III chamado ENSEMBLE com regime de dose única, planeja realizar um ensaio clínico de Fase III com um regime de duas doses de JNJ-78436735 <i>versus</i> placebo ainda este ano²⁰⁴.</p> <p>Em 14/11/2020, a Johnson & Johnson anuncia, em comunicado <i>press release</i>, a expansão da parceria entre a Janssen e a <i>Biomedical Advanced Research and Development Authority</i> (BARDA), que faz parte do <i>Office of the Assistant Secretary for Preparedness and Response</i> (ASPR) no Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA para o desenvolvimento contínuo da candidata à vacina contra a Covid-19 que se encontra em investigação. A Janssen se comprometerá com aproximadamente US\$ 604 milhões de dólares e a BARDA se comprometerá com aproximadamente US\$ 454 milhões para assim apoiarem o ensaio ENSEMBLE de fase III em andamento que avalia a candidata à vacina em dose única com estimativa de recrutamento de 60.000 voluntários em todo o mundo²⁰⁵.</p> <p>Em 27/11/2020, a Anvisa informa que recebeu o pedido de submissão contínua da vacina Covid-19 AD26.COVS2.S pelo desenvolvedor Janssen-Cilag¹⁹⁵.</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>Em 01/12/2020, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) iniciou o processo de submissão contínua da vacina Ad26.CO2.S da Janssen-Cilag²⁰⁶.</p> <p>Em 18/12/2020, a OMS anuncia, por meio de comunicado à imprensa, a assinatura do memorando de entendimento (MoU) da Gavi com a <i>Johnson & Johnson</i> para o fornecimento de 500 milhões de doses da sua candidata à vacina ao portfólio COVAX Facility²⁰⁷</p> <p>Em 01/12/2020, a agência regulatória <i>Health Canada</i> anuncia que iniciou o processo de revisão contínua da candidata à vacina Janssen ²⁰⁸.</p> <p>Em 31/12/2020 a situação da análise dos documentos enviados à Anvisa pela Janssen: dados dos estudos de fase I e II com análise concluída pela agência, documentos não apresentados de dados da fase III. Quanto à avaliação de qualidade, o pacote 1 com dados preliminares referentes à tecnologia farmacêutica (produção, controle de qualidade e estabilidade) encontra-se com análise concluída e o pacote 2 em análise. A análise do plano parcial de gerenciamento de risco encontra-se com seu processo concluído⁹⁹.</p> <p><u>Participação em iniciativa de fomento:</u></p> <p>Esta é uma das vacinas contempladas pelo “<i>Operation Warp Speed</i>”(OWS).</p> <p>Esta vacina faz parte do portfólio da iniciativa <i>COVAX Facility</i>.</p> |
|--|--|

| | | | | |
|---------------------------------------|---|-----------|--|-----------------|
| 8 | <u>CanSino Biological Inc.</u> | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | CanSino Biological Inc., Beijim Institute of Biotechnology, Academy of Military Medical Sciences (PLA) | | | |
| País | China | | | |
| Nome da vacina | Ad5-nCoV (CTCoid-19) | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em vetor viral não replicante | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase III | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04526990 | Fase III | Argentina, Chile, México, Paquistão e Rússia | 1 dose |
| | NCT04540419 | Fase III | Rússia | 1 dose |
| | NCT04341389 ChiCTR2000031781 | Fase II | China | 1 dose |
| | NCT04398147 | Fase I/II | Canadá | 1 ou 2 doses |
| | NCT04566770 | Fase II | China | 2 doses |
| | NCT04313127 ChiCTR2000030906 | Fase I | China | 1 dose |
| | NCT04568811 | Fase I | China | Dose de reforço |
| | NCT04552366 | Fase I | China | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo de fase III (NCT04540419) caracteriza-se por ser um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, a fim de avaliar a eficácia, reatogenicidade e segurança da vacina, administrada em dose única por via intramuscular, em adultos com idade entre 18 e 85 anos de idade. O estudo iniciou o recrutamento em 11/09/2020, com amostra estimada de 500 participantes na Rússia. | | | |

| | |
|--------------------|---|
| | <p>O estudo de fase III (NCT04526990) caracteriza-se por ser um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, a fim de avaliar a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina, administrada em dose única por via intramuscular, em adultos com 18 anos de idade ou mais. O recrutamento iniciou em 15/09/2020, com amostra estimada de 40.000 participantes na Argentina, Chile, México, Paquistão.</p> <p>Os estudos de fase II, registrados sob os códigos NCT04341389 e ChiCTR2000031781, caracterizam-se como ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar segurança e imunogenicidade da vacina, administrada em dose única por via intramuscular, em adultos maiores de 18 anos. O recrutamento começou em 12/04/2020 e estima incluir 508 voluntários na China.</p> <p>O estudo de fase I/II, registrado sob o código NCT04398147, caracteriza-se como ensaio clínico randomizado, cego para observador, controlado por placebo, para avaliar segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina, administrada em 1 ou 2 doses por via intramuscular, em adultos com idade entre 18 e 85 anos. O recrutamento começou em 01/08/2020, com amostra estimada de 696 voluntários no Canadá.</p> <p>O estudo de fase IIb, registrado sob o código NCT04566770, caracteriza-se como ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar segurança e imunogenicidade da vacina, administrada em 2 doses por via intramuscular, em pessoas acima de 6 anos. O recrutamento começou em 24/09/2020, com amostra estimada de 481 voluntários na China.</p> <p>Os estudos de fase I, registrados sob os códigos NCT04313127 e ChiCTR2000030906, caracterizam-se como ensaio aberto para avaliar segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina, administrada em dose única por via intramuscular, em adultos com idade entre 18 e 60 anos. O recrutamento começou em 16/03/2020, com amostra estimada de 108 voluntários na China.</p> <p>O estudo de fase I, registrado sob o código NCT04568811, caracteriza-se como ensaio aberto para avaliar segurança e imunogenicidade de uma dose de reforço da vacina, administrada por via intramuscular, em adultos com idade entre 18 e 60 anos e que já receberam a primeira dose. O recrutamento começou em 26/09/2020, com amostra estimada de 89 voluntários na China.</p> <p>O estudo de fase I, registrado sob o código NCT04552366, caracteriza-se como ensaio parcialmente randomizado, aberto, para avaliar segurança e imunogenicidade da vacina, administrada em 2 doses por via intramuscular, em adultos acima de 18 anos. O recrutamento começou em 29/09/2020, com amostra estimada de 144 voluntários na China.</p> <p>Em 07/11/2020 a empresa anuncia que iniciou ensaio clínico de fase III no México com o objetivo de demonstrar a eficácia da vacina candidata. O ensaio visa recrutar 15.000 indivíduos.²⁰⁹</p> |
| Publicações | <p>Em 22/05/2020, foi publicado um artigo no periódico <i>The Lancet</i>²¹⁰ com o resultado de um ensaio clínico de fase I, aberto, não randomizado, com escalonamento de dose, cujo objetivo foi avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade de vacina em voluntários em Wuhan, China. O desfecho primário avaliado foram os eventos adversos no 7º dia após a administração da vacina via intramuscular e avaliação da segurança por acompanhamento durante 28 dias. Os pesquisadores</p> |

também determinaram respostas de anticorpos neutralizantes e células T. Ao todo, foram testadas três doses da vacina (5×10^{10} [dose baixa] 1×10^{11} [dose média] e $1,5 \times 10^{11}$ [dose alta] partículas virais), com 36 adultos saudáveis em cada grupo (total de 108 voluntários), mediana de idade de 36 anos (18 - 60 anos), 49% do sexo feminino. As reações adversas relatadas em todos os grupos de doses foram de gravidade leve ou moderada. As respostas de anticorpos à dose atingiram o pico em 28 dias após a vacinação, com soroconversão documentada em 50 a 75% dos voluntários nos grupos de dose média e alta. Os autores concluem que a vacina contra SARS-CoV-2 vetorizada com Ad5 é tolerável e imunogênica em adultos saudáveis e que existe potencial para uma investigação mais aprofundada dessa vacina para o controle da doença. O estudo de fase II em andamento na China fornecerá mais informações sobre a segurança e imunogenicidade da vacina contra Covid-19 vetorizada com Ad5.

Em 20/07/2020 foi publicado um artigo no periódico na *The Lancet*²¹¹, com os resultados de um ensaio clínico de fase II, randomizado, duplo cego e controlado por placebo, que avaliou a imunogenicidade e segurança da vacina Ad5-nCoV, com o objetivo de determinar a dose apropriada desta vacina para um posterior estudo de eficácia. Um total de 508 adultos saudáveis (50% do sexo masculino; idade média de 39,7 anos, DP 12,5) receberam, por via intramuscular, uma única dose de 1×10^{11} partículas virais [dose 1] (n = 253), 5×10^{10} partículas virais [dose2] (n = 129) ou placebo (n = 126). Os principais parâmetros de imunogenicidade avaliados foram os títulos médios geométricos (GMTs) das respostas específicas de anticorpos ao domínio de ligação ao receptor (RBD), e as respostas de anticorpos neutralizantes no dia 28 após vacinação. O parâmetro primário de avaliação de segurança foi a incidência de reações adversas em 14 dias. Como resultados, foi descrito que, nos grupos que receberam as doses de partículas virais de dose 1 e dose 2, os anticorpos ELISA específicos para RBD atingiram o pico de 656,5 (IC 95% 575,2–749,2) e 571,0 (467,6–697,3), com taxas de soroconversão de 96% (IC95% 93-98) e 97% (92–99), respectivamente, no dia 28. Ambas as doses da vacina induziram respostas significativas de anticorpos neutralizantes ao SARS-CoV-2, com GMTs de 19,5 (IC95% 16,8–22,7) e 18,3 (14,4–23,3) em participantes que receberam doses de 1×10^{11} e 5×10^{10} partículas virais, respectivamente. As reações adversas foram relatadas por 183 (72%) de 253, e 96 (74%) de 129 participantes nos grupos que receberam as doses 1 e dose 2, respectivamente. As reações adversas graves foram relatadas por 24 (9%) participantes no grupo de dose 1 e um (1%) participante no grupo de dose 2. Os autores concluem que a vacina Ad5-nCoV, na dose de 5×10^{10} partículas virais (dose 2) é segura e induziu respostas imunes significativas na maioria dos receptores após uma única imunização. Alegam que as evidências deste estudo de fase II indicam que a vacina Ad5-nCoV tem um bom perfil de segurança, com apenas eventos adversos transitórios leves relacionados à vacinação e sem eventos adversos graves. Por fim, informam que o próximo passo será a realização de estudo internacional de eficácia de fase III, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado para avaliar ainda mais a eficácia desta vacina.

Em 13/08/2020, foi publicado um artigo no periódico *Nature Communications*²¹², com resultados de um estudo pré-clínico em modelo animal, camundongos e furões. O objetivo do estudo foi avaliar

| | |
|---------------------------|--|
| | <p>a eficácia protetora da vacinação com Ad5-nCoV. Foram avaliadas a indução da produção de anticorpos e a resposta de células T linfocitárias por meio da aplicação intranasal (IN) e intramuscular (IM) da vacina, com três tipos de doses (alta, média e baixa). Os melhores resultados foram obtidos para os animais imunizados com a alta dose IN. As concentrações de anticorpos neutralizantes atingiram picos na semana 6 e 8 no grupo IN ou IM, respectivamente. Também foi avaliada a eficácia protetora da vacinação IN e IM em furões, os quais apresentaram resposta imunológica. Nenhum vírus foi detectado nas lavagens nasais de animais do grupo de vacinação IN, em contraste com todos os animais de controle infectados. Além disso, houve uma redução significativa da carga viral no grupo de vacinação IM comparado ao grupo controle. Os autores sugerem que a vacinação IN pode fornecer uma eficácia protetora desejável contra a Covid-19 e que esta forma de vacinação deve ser considerada em ensaios clínicos com humanos.</p> |
| Outras informações | <p>Em maio de 2020, a companhia comunica que pretende produzir lotes da vacina ainda no último trimestre deste ano, referindo ter capacidade de produção anual de até 100 milhões de doses²¹³.</p> <p>Em 29/06/2020, a empresa divulga em nota que a sua candidata a vacina recebeu uma aprovação especial que autoriza o uso em integrantes das Forças Armadas da China²¹⁴.</p> <p>Em 10/08/2020, a Arábia Saudita comunicou sobre o planejamento de testar a vacina em 5.000 participantes no país²¹⁵.</p> <p>Em 15/10/2020, a empresa anuncia assinatura de acordo de compra antecipada com o governo do México, que tem como objetivo fornecer ao México, 35 milhões de doses da vacina²¹⁶.</p> |

| | | | | |
|---------------------------------------|--|-------------|------------------------|---------|
| 9 | <u>The Gamaleya National Center of Epidemiology and Microbiology</u> | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | The Gamaleya National Center of Epidemiology and Microbiology; Health Ministry of the Russian Federation, Landsteiner Scientific, Dr. Reddy's Laboratories, LAXISAM, Trinity Pharmaceuticals, Biogeneric Pharma, União Química | | | |
| País | Rússia | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | "Sputnik V" / Gam-Covid-Vac / Gam-Covid-Vac-Lyo | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em vetor viral não replicante | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase III | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04642339 | Fase III | Venezuela | 2 doses |
| | NCT04656613 | Fase III | Emirados Árabes Unidos | 2 doses |
| | NCT04530396 | Fase III | Rússia | 2 doses |
| | NCT04564716 | Fase III | Bielorrússia | 2 doses |
| | NCT04640233 | Fase II/III | Índia | 2 doses |
| | NCT04587219 | Fase II | Rússia | 2 doses |
| | NCT04437875 | Fase I/II | Rússia | 1 dose |
| | NCT04436471 | Fase I/II | Rússia | 1 dose |
| | NCT04684446 | Fase I/II | Não informado | 2 doses |
| NCT04686773 | Fase I/II | Azerbaijão | 2 doses | |

| | |
|---|--|
| <p>Detalhes dos ensaios clínicos</p> | <p>O estudo de fase III (NCT04642339) caracteriza-se por ser um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, envolvendo 2.000 voluntários na Venezuela, com indivíduos com mais de 18 anos de idade, para avaliar a eficácia, imunogenicidade e segurança da vacina "Gam-Covid-Vac", administrada por via intramuscular em duas doses (dias 0 e 21). O estudo não iniciou o recrutamento, que estava previsto para novembro de 2020.</p> <p>O estudo de fase III (NCT04656613) caracteriza-se por ser um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, envolvendo 1.000 voluntários nos Emirados Árabes Unidos, com indivíduos com mais de 18 anos de idade, para avaliar a imunogenicidade e segurança da vacina "Gam-Covid-Vac", administrada por via intramuscular em duas doses (dias 0 e 21). O estudo não iniciou o recrutamento, que estava previsto para dezembro de 2020.</p> <p>O estudo de fase III (NCT04530396) caracteriza-se por ser um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, envolvendo 40.000 voluntários na Rússia, com idade indivíduos com mais de 18 anos, para avaliar a eficácia, imunogenicidade e segurança da vacina "Gam-Covid-Vac", administrada por via intramuscular em duas doses (dias 0 e 21). O estudo iniciou 07/09/2020.</p> <p>O estudo de fase III (NCT04564716) caracteriza-se por ser um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico na Bielorrússia em 100 voluntários, com idade entre 18 e 60 anos, para avaliar a eficácia, imunogenicidade e segurança da vacina "Gam-Covid-Vac", administrada por via intramuscular em duas doses (dias 0 e 21). O estudo iniciou em 28/09/2020.</p> <p>O estudo de fase II/III, registrado sob o código NCT04640233, refere-se a um ensaio clínico adaptativo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, paralelo e multicêntrico, que tem como objetivo avaliar a segurança e a imunogenicidade da vacina Gam-COVID-Vac contra infecção por SARS-Cov-2, administrada por via intramuscular em duas doses (dias 0 e 21), em 1.600 indivíduos saudáveis indianos.</p> <p>O estudo de fase II (NCT04587219) caracteriza-se por ser ensaio clínico prospectivo não randomizado aberto, envolvendo 110 voluntários com mais de 60 anos, para avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina "Gam-Covid-Vac", administrada por via intramuscular em duas doses (dias 0 e 21), na Rússia. O estudo iniciou em 22/10/2020.</p> <p>O estudo de fase I/II (NCT04437875 e NCT04436471) caracteriza-se por ser ensaio clínico aberto de segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina liofilizada "Gam-Covid-Vac Lyo", administrada por via intramuscular, em 38 voluntários saudáveis, com idade entre 18 e 60 anos. O estudo iniciou em 17/07/2020.</p> <p>Estudos de fase I/II com os registros NCT04684446 e NCT04686773, utilizam em seu delineamento as vacinas de Oxford/AstraZeneca e Gamaleya.</p> |
| <p>Publicações</p> | <p>Em 04/09/2020, foi publicado um artigo no periódico <i>The Lancet</i>²¹⁷ com os resultados de um ensaio clínico de fase I/II, aberto, não randomizado, cujo objetivo foi avaliar a segurança e a imunogenicidade da vacina que compreende dois componentes do vetor de adenovírus recombinante dos tipos 26 e 5 que levam o gene da glicoproteína S do SARS-CoV-2 (rAd26-S e rAd5-S). A vacina foi fabricada com duas formulações, congelada (Gam-Covid-Vac) e liofilizada (Gam-Covid-Vac-Lyo). Na fase 1</p> |

| | |
|----------------------------------|--|
| | <p>com n=36 participantes, dose única e acompanhamento de 28 dias, 18 voluntários receberam as vacinas congeladas rAd26-S (n = 9) e rAd5-S (n = 9) e 18 receberam as vacinas liofilizada rAd26-S (n = 9) e rAd5-S (n = 9). Na fase 2 com n=40 participantes e com duas doses e acompanhamento de 42 dias, 20 participantes receberam a vacina congelada rAd26-S no dia 0 e a vacina rAd5-S no dia 21, e 20 voluntários receberam a vacina liofilizada rAd26-S no dia 0 e a vacina rAd5-S no dia 21. Nenhum evento adverso grave foi relatado, para ambas as formulações, e todos os pacientes estavam clinicamente bem ao longo do estudo. Durante as fases 1 e 2 para ambas as formulações se observou IgG específico para SARS-CoV-2, no dia 14, em torno de 85% dos participantes após administração das vacinas. No dia 21, 100% dos participantes apresentaram IgG específico para SARS-CoV-2. As respostas imunes celulares mostraram a formação de células específicas do antígeno de células T auxiliares (CD4 +) e T-killer (CD8 +), e um aumento na concentração de secreção de interferon-γ em células mononucleares do sangue periférico, em 100% dos voluntários. Além disso, com proliferação celular média de 2,5% (CD4+) e 1,3% (CD8+) com a formulação congelada, e uma proliferação celular média de 1,3% (CD4+) e 1,1% (CD8+) com a formulação liofilizada. Os autores concluíram neste estudo que a candidata à vacina heteróloga baseada em rAd26-S e rAd5-S é segura, bem tolerada e induz forte resposta humoral e celular.</p> |
| <p>Outras informações</p> | <p>Em 11/08/2020, a vacina “Sputnik V” produzida pelo Centro de Investigação de Microbiologia e Epidemiologia de N.F. Gamaleya obteve a Certidão de Registro do Ministério da Saúde da Rússia e assim torna-se a primeira vacina contra a Covid-19 registrada no mundo²¹⁸.</p> <p>Em 12/08/2020, o Governo do Estado do Paraná assina acordo de cooperação técnica e científica com o Fundo de Investimentos Diretos da Rússia (<i>Russia Direct Investment Fund - RDIF</i>) com possibilidade de desenvolvimento do ensaio clínico e eventual produção da vacina contra a Covid-19 no Estado, por meio do Instituto de Tecnologia do Paraná (Tecpar)²¹⁹.</p> <p>Em Reunião Técnica ocorrida na Câmara dos Deputados do Brasil, em 26/08/2020²²⁰, o Instituto Gamaleya e RDIF informam que estão nos preparativos para envio de documentos e dados dos estudos de fase I e fase II para submissão à Anvisa, com vistas a obter a aprovação para a realização de estudos clínicos de fase III no Brasil. Devido à configuração da vacina, constituída com adenovírus diferentes (tipo 5 e tipo 26) em cada uma das doses, a produção exige capacidades produtivas diferentes. O Fundo de Investimentos Diretos da Rússia (RDIF), afirmou que a Rússia deverá produzir 200 milhões de doses de vacina, metade para a América Latina e metade para a Índia²²¹.</p> <p>Em 09/09/2020, o RDIF e a empresa farmacêutica <i>Landsteiner Scientific</i>, comunicam o acordo de fornecimento ao México de 32 milhões de doses da vacina, o que corresponde a 25% da população mexicana²¹⁸.</p> <p>Em 11/09/2020, o RDIF e o Governo da Bahia assinaram um acordo de cooperação para o fornecimento de até 50 milhões de doses da vacina russa Sputnik V. O acordo permitirá que a Bahia, por meio da Bahiafarma, comercialize a vacina em território brasileiro após a aprovação pelos órgãos reguladores do Brasil²²².</p> |

Em 16/09/2020, o Fundo de Investimentos Diretos da Rússia (RDIF) e *Dr. Reddy's Laboratories Ltd*, divulgam acordo de cooperação para ensaios clínicos e fornecimento 100 milhões de doses da vacina para a Índia, após receber a aprovação regulatória²²³.

Em 25/09/2020, a LAXISAM, empresa farmacêutica da República do Uzbequistão, realiza acordo com o RDIF para o fornecimento de até 35 milhões de doses da vacina, após aprovação regulatória²²⁴.

Em 29/09/2020, a *Trinity Pharmaceuticals*, distribuidora farmacêutica no Nepal, acorda com o RDIF o fornecimento ao país de 25 milhões de doses da vacina "Sputnik V"²²⁵.

Em 30/09/2020, a *Pharco*, farmacêutica do Egito, informa que pretendem garantir o fornecimento de 25 milhões de doses da vacina russa para o Egito²²⁶.

Em 02/10/2020, o RDIF anuncia a entrega do primeiro lote da vacina russa à Venezuela para ensaio clínico com aproximadamente 2.000 voluntários²²⁷.

Em 12/10/2020 o Ministério da Saúde dos Emirados Árabes Unidos aprova o ensaio clínico de Fase III da vacina "Sputnik V"²²⁸.

Em 19/10/2020, no Brasil, o grupo União Química informa que planeja apresentar à Anvisa os resultados dos testes clínicos da vacina russa no início de novembro, a fim de solicitar o registro da vacina no Brasil²²⁹. A empresa informa que já firmou contrato para ser o produtor da vacina para o Brasil e para toda a América Latina, a partir da autorização da Anvisa e concessão do registro da vacina²³⁰.

O Cazaquistão assinou um acordo com a Rússia a fim de obter a vacina russa para a Covid-19 assim que os testes clínicos forem concluídos²³¹.

Em 27/10/2020, o RDIF informa que enviou pedido de pré-qualificação à Organização Mundial da Saúde (OMS) para o procedimento de registro acelerado (Lista de Uso de Emergência, EUL) e pré-qualificação da vacina 'Sputnik V'²³².

Em 30/10/2020, o Fundo de Investimentos Diretos da Rússia (RDIF), a empresa União Química e o Governo do Estado do Paraná anunciam que foi realizada a pré-submissão à Anvisa dos documentos preliminares para registrar a vacina russa "Sputnik V" em conformidade com os procedimentos regulatórios brasileiros²³³.

Em 11/11/2020, o RDIF anuncia em comunicado *press release* os dados preliminares do estudo de fase III, com 40 mil voluntários. O estudo avaliou a eficácia em mais de 16 mil voluntários, 21 dias após receber a primeira dose da vacina ou placebo. Com base na distribuição de 20 casos confirmados nos grupos que receberam placebo ou vacina, foi determinado que a eficácia da Sputnik V é de 92%. De acordo com a nota, os dados serão disponibilizados por pesquisadores do Centro Gamaleya em uma publicação científica revisada por pares²³⁴.

Em 13/11/2020, a GL Rapha Co., Ltd., empresa de biotecnologia da Coreia do Sul, e o RDIF anunciam um acordo para produzir mais de 150 milhões de doses da vacina. A previsão é de que as vacinas sejam exportadas para o mercado global a partir de janeiro de 2021²³⁵.

Em 18/11/2020 a Anvisa realizou uma reunião com representantes da Rússia e da empresa União Química em que esclareceu dúvidas sobre a realização de estudo clínico da vacina Sputnik V e sobre os procedimentos necessários para a submissão de pedido de registro desta vacina no Brasil²³⁶.

| | |
|--|---|
| | <p>Em 24/11/2020, foi divulgada a eficácia de 91.4% para a vacina Sputnik V, com base na segunda análise provisória de dados no 28º dia, após os voluntários terem recebido a primeira imunização e após o 7º dia da segunda imunização. O cálculo de eficácia foi realizado com base na análise interina de dados de 18.794 voluntários do estudo de fase III²³⁷.</p> <p>Em 27/11/2020, O RDIF informa acordo com a <i>Hetero Biofarma</i>, para produzir mais de 100 milhões de doses por ano na Índia²³⁸.</p> <p>Em 10/12/2020, O RDIF e o Governo da Argentina assinaram um contrato para fornecer ao país de 10 milhões de doses de Sputnik V²³⁹. O primeiro lote foi entregue em 24/12/2020²⁴⁰.</p> <p>Em 21/12/2020, o Ministério da Saúde da República da Bielorrússia concede autorização de comercialização para a vacina Sputnik V²⁴¹.</p> <p>Em 24/12/2020, a Argentina (regulador ANMA) concede autorização de uso emergencial para a vacina Sputnik V, com base nos resultados de dois ensaios clínicos de fase III realizados na Rússia e sem ensaios clínicos adicionais na Argentina²⁴².</p> <p>Em 29/12/2020 a empresa brasileira União Química submeteu para a avaliação da Anvisa o Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) da vacina Sputnik V a fim de solicitar aprovação para a realização de estudo clínico de fase III no Brasil²⁴³.</p> |
|--|---|

| 10 | Novavax | | | |
|---------------------------------------|--|-----------|-------------------------------------|--------------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Novavax Inc., Emergent Biosolutions Inc., Takeda Pharmaceutical Company, <i>Coalition of Epidemic Preparedness Innovations</i> (CEPI), FUJIFILM Diosynth Biotechnologies, Serum Institute of India, Gavi, Bill & Melinda Gates Foundation | | | |
| País | Estados Unidos | | | |
| Nome da vacina | NVX-CoV2373/ COVOVAX | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em subunidade proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase III | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04583995 | Fase III | Reino Unido | 2 doses |
| | EudraCT 2020-004123-16 | | | |
| | NCT04611802 | Fase III | Estados Unidos, México e Porto Rico | 2 doses |
| | NCT04368988 | Fase I/II | Estados Unidos e Austrália | 1 ou 2 doses |
| | NCT04533399 | Fase II | África do Sul | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | Os estudos de fase III, registrados sob os números NCT04583995 e EudraCT 2020-004123-16, caracterizam-se como ensaio clínico randomizado, cego para o observador, controlado por placebo, para avaliar eficácia e segurança da vacina, administrada em 2 doses por via intramuscular, em participantes adultos com idade entre 18 e 84 anos. O recrutamento começou em 28/09/2020, com amostra estimada de 9.000 voluntários no Reino Unido. Em 17/11/2020, o número da amostra para este estudo foi atualizado para 15.000 voluntários. | | | |

O estudo de fase III, registrado sob o número NCT04611802, caracteriza-se como um ensaio clínico randomizado, cego para o observador, controlado por placebo, para avaliar eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina NVX-CoV2373, administrada a pacientes adultos com idade ≥ 18 anos, por via intramuscular, em duas doses, com intervalo de 21 dias entre as doses. A amostra estimada é de 30.000 participantes nos EUA, México e Porto Rico.

O estudo de fase I/II (NCT04368988), caracteriza-se como ensaio clínico randomizado, cego para observador, controlado por placebo, para avaliar segurança e imunogenicidade da vacina, administrada em 1 ou 2 doses por via intramuscular, em adultos saudáveis com idade entre 18 e 84 anos. O recrutamento iniciou em 25/05/2020, com amostra estimada de 1.419 participantes nos Estados Unidos e na Austrália.

O estudo de fase II (NCT04533399), caracteriza-se como ensaio clínico randomizado, cego para observador, controlado por placebo, para avaliar eficácia, imunogenicidade e segurança da vacina, em adultos sem HIV, com idade entre 18 e 84 anos, e para avaliar segurança e imunogenicidade em adultos com HIV, com idade entre 18 e 84 anos. Serão administradas 2 doses da vacina, por via intramuscular. O recrutamento iniciou em 17/08/2020, com amostra estimada de 4.400 participantes na África do Sul.

Outras informações sobre o estudo:

Em 13/05/2020, durante um *webcast* do *World Vaccine Congress*, a Novavax apresentou os dados de estudos em babuínos, que mostraram que doses únicas de NVX-CoV2373, com o adjuvante Matrix-M, levaram a títulos de neutralização mais altos do que uma ou duas imunizações sem o adjuvante. A neutralização foi medida usando um ensaio de efeito citopático²⁴⁴.

Em 20/07/2020, a Novavax mostrou, a partir de um comunicado *press release*, que a candidata à vacina NVX CoV2373 induzia animais, em estudos pré-clínicos, a produzir anticorpos neutralizantes contra SARS-CoV-2, bloqueando a entrada do vírus na célula. A empresa também mostrou que Matrix-M aumenta a imunogenicidade²⁴⁵.

Em 24/09/2020, foi informado pelo desenvolvedor, a partir de comunicado de *press release*, que o estudo de fase III iniciou no Reino Unido e foi desenhado para incluir pelo menos 25% dos participantes com mais de 65 anos, bem como priorizar os grupos mais afetados pela Covid-19, incluindo minorias raciais e étnicas. Além disso, até 400 participantes receberão uma vacina licenciada contra a influenza sazonal como parte de um subestudo de coadministração. A análise de eficácia primária será orientada a eventos com base no número de participantes com Covid-19 sintomática ou moderada/grave. Uma análise intermediária será realizada quando 67% do número desejado desses casos forem atingidos. A vacina tem um perfil de manuseio favorável em formulação líquida não congelada, que pode ser armazenada entre 2°C e 8°C²⁴⁶.

Em 30/11/2020, a empresa comunica em *press release* que completou a inclusão de 15.000 participantes da fase III no Reino Unido e que houve

| | |
|---------------------------|--|
| | <p>conclusão da inclusão de participantes no estudo de fase IIb, conduzido na África do Sul, que conta com 4.422 pessoas, das quais 245 são HIV-positivo²⁴⁷.</p> <p>Em 28/12/2020 a empresa anuncia, via <i>press release</i>, o início da Fase III dos estudos que prevê a participação de 30.000 voluntários em 115 centros de pesquisa nos Estados Unidos e no México²⁴⁸.</p> |
| <p>Publicações</p> | <p>Em 30/07/2020, foi disponibilizado, em formato de <i>preprint</i>²⁴⁹, um manuscrito com os dados do estudo pré-clínico realizado em modelo animal de primatas não humanos e em camundongos da candidata à vacina. Esta é produzida com subunidade proteica do SARS-CoV-2 (NVX-CoV2373) do comprimento total da proteína <i>spike</i> (S). A NVX-CoV2373 S, quando purificada, forma nanopartículas de tamanho de 27.2nm, que são termoestáveis e se ligam com alta afinidade no receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2). Em modelos de primatas não humanos e em camundongos, quando administrado em baixa dose, a NVX-CoV2373, juntamente com o adjuvante Matrix-M, induz uma resposta com titulações de anticorpos anti-S IgG, que está associado ao bloqueio da ligação no receptor ECA2, neutralização do vírus e a proteção contra SARS-CoV-2 em camundongos desafiados. Ainda em camundongos, não apresentou nenhuma evidência de doença respiratória associada à vacina. A NVX-CoV2373 também induz células T CD4 + e CD8 + multifuncionais, células T auxiliares foliculares T CD4 + (Tfh) e a geração de células B do centro germinativo específico do antígeno (GC) no baço. Estes resultados apoiam a avaliação clínica de segurança e da imunogenicidade da fase I/II que se encontra em andamento da vacina NVX-CoV2327 com Matrix-M. Este estudo está registrado na plataforma de estudos clínicos com o número NCT04368988.</p> <p>Em 06/08/2020, foi disponibilizado, em formato de <i>preprint</i>²⁵⁰, um manuscrito com os dados da primeira parte de um estudo de fase I/II, randomizado, controlado por placebo e cego pelo observador, para avaliar a segurança e imunogenicidade de doses de 5 e 25 µg de NVX-CoV2373, com ou sem adjuvante Matrix-M1 (dose de 50 µg), em adultos saudáveis com menos de 60 anos de idade. Após teste de reatogenicidade, os participantes foram aleatoriamente designados, de maneira cega, para um dos cinco grupos de vacinas. Cada participante recebeu duas injeções intramusculares da vacina experimental ou placebo, nos dias 0 e 21. A análise incluiu 134 participantes randomizados. Todos receberam sua primeira vacinação no dia 0. Destes, exceto três, receberam sua segunda vacinação pelo menos 21 dias depois. A reatogenicidade geral foi leve e as vacinas foram bem toleradas. Após a primeira vacinação, a reatogenicidade local foi mais frequente nos regimes NVX-CoV2373/Matrix-M1, e os eventos sistêmicos, menos frequentes, também foram observados com maior frequência nos regimes NVX-CoV2373/Matrix-M1. Após a segunda vacinação, o NVX-CoV2373/Matrix-M1 induziu maior reatogenicidade local e sistêmica, mas a maioria dos sintomas relatados permaneceu no grau ≤1. Ao ensaio de ELISA, as médias geométricas de IgG anti-spike IgG (GMEUs) estavam baixas no dia 0. No dia 21, ocorreram respostas</p> |

robustas para todos os regimes NVX-CoV2373/Matrix-M1, com aumentos médios das dobras geométricas (GMFR) excedendo os induzidos pelo NVX-CoV2373, sem adjuvante, em 10 vezes. Dentro de 7 dias após a segunda vacinação com NVX-CoV2373/Matrix-M1 (dia 28), as GMEUs aumentaram oito vezes mais as respostas observadas na primeira vacinação. Em 14 dias (dia 35), as respostas dobraram novamente. Uma única vacinação com NVX-CoV2373/Matrix-M1 alcançou níveis similares de GMEU em pacientes com Covid-19 assintomáticos (expostos), enquanto uma segunda vacinação atingiu níveis que excederam em seis vezes o soro convalescente de pacientes com Covid-19 tratados ambulatorialmente. Após a primeira vacinação, o GMFR foi, aproximadamente, cinco vezes maior com o NVX-CoV2373 / Matrix-M1 do que o NVX-CoV2373 sozinho. As segundas vacinações com adjuvante induziram um aumento de mais de 100 vezes quando comparado às vacinas sem adjuvante. As respostas das células T em 16 participantes mostraram que os regimes NVX-CoV2373/Matrix-M1 induziram respostas de células T CD4 + polifuncionais específicas em termos de produção de IFN- γ , IL-2 e TNF- α após a estimulação. Os autores concluem que os regimes de duas doses de 5 e 25 μ g de NVX-CoV2373/Matrix-M1 foram bem tolerados e induziram as respostas imunes robustas com altos níveis de anticorpos neutralizantes. Esses achados sugerem que a vacina pode conferir proteção e apoiar a transição para avaliações de eficácia para testar essa hipótese. As publicações de resultados de estudos pré-clínicos e resultados preliminares de estudo clínico (fase I/II) demonstraram segurança e imunogenicidade da vacina e apoiam a realização de estudos subsequentes de fase III.

Em 02/09/2020 foi publicado um artigo²⁵¹, no periódico *New England Journal of Medicine*, com os resultados do ensaio clínico de fase I/II, randomizado, controlado, cego, para avaliar a segurança e imunogenicidade de 5 μ g e 25 μ g de rSARS-CoV-2 (a NVX-CoV2373) com ou sem Adjuvante Matrix-M1 (dose de 50 μ g) em adultos saudáveis, menores de 60 anos de idade. Dos 131 participantes que receberam injeções, 23 receberam placebo (grupo A), 25 receberam doses de 25 μ g de SARS-CoV-2 (grupo B), 29 receberam doses de 5 μ g de SARS-CoV-2 mais Matrix-M1, incluindo três sentinelas (grupo C); 28 receberam doses de 25 μ g de SARS-CoV-2 mais Matrix-M1, incluindo três sentinelas (grupo D); e 26 receberam uma única dose de 25 μ g de SARS-CoV-2 mais Matrix-M1, seguido por uma única dose de placebo (grupo E). A resposta de títulos IgG dos grupos variaram de 108,5 a 115,6 no dia 1. Na avaliação com 35 dias, os grupos B, C, D e E responderam ativamente à vacina, sendo os grupos C e D os que apresentaram a maior resposta imune (63.160,4 e 47.521,0, respectivamente). Na avaliação de anticorpos neutralizantes, também se observou maiores respostas imunes para os grupos C e D (3.906,3 e 3305,0, respectivamente). Após a primeira vacinação, a reatogenicidade local e sistêmica estava ausente ou leve na maioria dos participantes, porém dois (um do grupo D e outro do grupo E) apresentaram eventos adversos graves (dor de cabeça, fadiga e mal-estar). Após a segunda vacinação, a reatogenicidade local e sistêmica foi

| | |
|----------------------------------|--|
| | <p>ausente ou leve na maioria dos participantes, no entanto, um participante do grupo D teve um evento adverso local grave (sensibilidade) e oito participantes distribuídos por todos os cinco grupos apresentaram eventos adversos graves, sendo as dores articulares e a fadiga os mais frequentes. Os autores concluíram que a candidata à vacina NVX-CoV2373 demonstrou ser segura e desencadeou ótimas respostas imunológicas.</p> <p>Em 20/10/2020 foi publicado os resultados de um estudo molecular no periódico <i>Science</i> referente à integridade conformacional dos componentes usados da proteína <i>spike</i>. Os esforços da vacina contra a síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2), responsável pela atual pandemia de Covid-19, estão focados na glicoproteína de <i>spike</i> do SARS-CoV-2, o principal alvo para anticorpos neutralizantes. O estudo revelou uma conformação de pré-fusão estável do imunógeno da proteína <i>spike</i> com pequenas diferenças na subunidade S1 em comparação com estruturas de ectodomínio dessas proteínas. Este estudo confirma a integridade estrutural do antígeno da proteína <i>spike</i> de comprimento total, bem como fornece uma base para a interpretação das respostas imunes a este imunógeno de nanopartículas multivalentes²⁵².</p> |
| <p>Outras informações</p> | <p>A companhia informa²⁵³ que pretende produzir 100 milhões de doses até o final de 2020 e que há perspectiva de produzir 1 bilhão de doses em 2021. A <i>Coalition for Epidemic Preparedness Innovations</i> (CEPI), está investindo US\$ 384 milhões no projeto da Novavax. A companhia informa²⁵³ que pretende produzir 100 milhões de doses até o final de 2020 e que há perspectiva de produzir 1 bilhão de doses em 2021. A <i>Coalition for Epidemic Preparedness Innovations</i> (CEPI), está investindo US\$ 384 milhões no projeto da Novavax.</p> <p>Em 06/08/2020, a <i>Serum Institute of India</i> (SII) anuncia parceria com a Novavax para desenvolvimento e comercialização da vacina para a Índia e países de média e alta renda²⁵⁴.</p> <p>Em 29/09/2020, o <i>Serum Institute of India</i> (SII), a Gavi e a Fundação Bill & Melinda Gates, firmam uma colaboração para acelerar a fabricação e entrega de até 100 milhões de doses de produtos seguros e vacinas Covid-19 eficazes para a Índia e países de baixa e média renda (LMICs) como parte do Gavi COVAX AMC, um mecanismo dentro do COVAX Facility. O financiamento ajudará a acelerar a fabricação pelo SII das vacinas candidatas da AstraZeneca e Novavax, quando estas obtiverem o licenciamento completo e a pré-qualificação da OMS⁸².</p> <p>Em 27/10/2020, a empresa divulga o protocolo do ensaio clínico de fase III²⁵⁵, comunica que está desenvolvendo processos de fabricação em grande escala em vários países e anuncia parceria com a empresa FUJIFILM Diosynth Biotechnologies²⁵⁶.</p> <p>Em 04/11/2020, a Novavax firma contrato com o governo australiano para fornecer 40 milhões de doses de vacina a partir do primeiro semestre de 2021, após aprovação pela agência reguladora da Austrália (<i>Therapeutic Goods Administration</i> - TGA). A Novavax estabeleceu acordos para o fornecimento da vacina para os Estados Unidos, Reino Unido, Canadá, Austrália, Japão, Coreia do Sul e Índia²⁵⁷.</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>Em 16/12/2020, a empresa comunica, em <i>press release</i>, um acordo de compra antecipada firmado pelo governo da Nova Zelândia para a compra de 10,7 milhões de doses da vacina²⁵⁸.</p> <p><u>Participação em iniciativas globais de fomento e acesso:</u></p> <p>Esta vacina faz parte do portfólio da iniciativa COVAX <i>Facility</i> e também é uma das vacinas contempladas pelo “<i>Operation Warp Speed</i>” (OWS).</p> |
|--|--|

| 11 | <u>Bharat Biotech International Ltd</u> | | | |
|---------------------------------------|---|-----------|-------|---------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Bharat Biotech International Ltd, Indian Council of Medical Research (ICMR)/National Institute of Virology (NIV), Virovax LLC | | | |
| País | Índia | | | |
| Nome da vacina | Covaxin/ BBV152 (A, B, C, D) | | | |
| Plataforma tecnológica | Vírus inativado | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase III | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04641481 CTRI/2020/11/028976 | Fase III | Índia | 2 doses |
| | NCT04471519 CTRI 2020/07/026300 | Fase I/II | Índia | 2 doses |
| | CTRI/2020/09/027674 | Fase I/II | Índia | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo de fase III, registrado sob os códigos NCT04641481 e CTRI/2020/11/028976, caracteriza-se como um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar eficácia, segurança, imunogenicidade e consistência lote a lote da vacina BBV152B, administrada por via intramuscular, em regime de 2 doses, com intervalo de 28 dias entre as doses, em pessoas com idade acima de 18 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 11/11/2020, com amostra estimada de 25.800 participantes em 22 centros na Índia.</p> <p>O estudo de fase I/II, registrado sob os códigos NCT04471519 e CTRI 2020/07/026300, caracteriza-se, em sua fase II, como um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, para avaliar segurança, reatogenicidade, tolerabilidade e imunogenicidade das vacinas BBV152A e BBV152B, administradas por via intramuscular, em regime de 2 doses, com intervalo de 28 dias entre as doses, em pessoas com idade entre 12 e 65 anos. A fase I refere-se a estudo de escalonamento de dose para avaliar segurança, reatogenicidade, tolerabilidade e imunogenicidade das vacinas BBV152A, BBV152B e BBV152C, administradas por via intramuscular, em regime de 2 doses, com intervalo de 14 dias entre as doses, em pessoas com idade entre 18 e 55 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 13/07/2020, com amostra estimada de 755 participantes na Índia.</p> <p>O estudo de fase I/II, registrado sob o código CTRI/2020/09/027674, caracteriza-se, em sua fase II, como um ensaio clínico randomizado para avaliar segurança, reatogenicidade, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina BBV152D para avaliar segurança, reatogenicidade, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina BBV152D, administrada por via intradérmica, em regime de 2 doses, com intervalo de 14 dias entre as doses, em pessoas com idade entre 12 e 65 anos. A fase I refere-se a estudo de escalonamento de dose para avaliar segurança,</p> | | | |

| | |
|--------------------|---|
| | <p>reatogenicidade, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina BBV152D, administrada por via intradérmica, em regime de 2 doses, com intervalo de 14 dias entre as doses, em pessoas com idade entre 18 e 55 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 08/09/2020, com amostra estimada de 124 participantes na Índia.</p> |
| Publicações | <p>Em 10/09/2020 foram divulgados, no formato de <i>preprint</i>²⁵⁹, resultados do estudo pré-clínico que avaliou a eficácia protetora e imunogenicidade de uma vacina inativada SARS-CoV-2 (BBV152) em macacos <i>rhesus</i>. Em quatro grupos, foram dispostos 5 animais, totalizando 20 animais. O grupo 1 recebeu placebo e 3 grupos foram imunizados com três diferentes candidatas às vacinas BBV152A (3µg+alum+imidazoquinoline), BBV152B(6µg+alum+imidazoquinoline) e BBV152C (6µg+alum). Em todos os grupos, a administração, tanto do placebo quanto das candidatas, foi no dia 0 e 14, e todos os macacos foram desafiados com SARS-CoV-2 14 dias após a segunda dose. Não foram observados eventos adversos nos macacos imunizados com o regime de duas doses. Observou-se, na terceira semana pós-imunização, uma resposta protetora quando avaliado o aumento dos títulos de anticorpos neutralizantes e IgG específicos contra SARS-CoV-2. A depuração viral, que reflete a eliminação do vírus, foi observada em fluidos de lavado broncoalveolar, esfregaço nasal, esfregaço da garganta e tecidos pulmonares, 7 dias após a infecção por SARS-CoV-2 no grupo dos vacinados, bem como nenhuma evidência de pneumonia foi observada em exame histopatológico. No grupo controle, foram observadas características de pneumonia intersticial, a presença de antígeno viral no epitélio alveolar e macrófagos por imuno-histoquímica. Desta forma, o estudo comprova a imunogenicidade da candidata à vacina de 3µg com adjuvante em regime de duas doses. A candidata BBV152, que apresentou uma imunogenicidade comprovada neste estudo, está sendo avaliada no ensaio clínico de fase I na Índia.</p> <p>Em 12/09/2020 foi disponibilizado, em formato <i>preprint</i> um manuscrito com resultados de um estudo pré-clínico que avaliou o uso de dois adjuvantes: Algel (gel de hidróxido de alumínio) e Algel-IMDG (novo agonista dos receptores TLR7/8 adsorvido em Algel). A segurança da vacina BBV152 com ou sem adjuvantes foi avaliada em camundongos Balb/C e Swiss Albino, ratos Wistar e coelhos New Zealand, em três concentrações de antígeno (3, 6 e 9 µg). A vacina ou o controle positivo foram administrados i.p. nos camundongos Balb/C i.p. e I.M. nos demais animais nos dias 0, 7 e 14, n=8-10. A imunogenicidade da vacina BBV152 foi avaliada em 3 doses I.M. administradas em camundongos Balb/c e em coelhos New Zealand nos dias 0, 7 e 14 (n=8-10). As amostras de soro foram coletadas nos dias 0, 7, 14 e 21 pós-imunização/reforço e foram avaliadas quanto à ligação do anticorpo e anticorpo neutralizante. As formulações de BBV152 induziram títulos significativamente elevados de ligação ao antígeno e anticorpos neutralizantes em todos os modelos animais sem quaisquer preocupações relativas à segurança. Também foi observada uma resposta imune de Th1 induzida pelo Algel-IMDG com resposta de célula T CD4 específica para SARS-CoV-2 significativamente elevada²⁶⁰.</p> |

Em 15/12/2020, foi disponibilizado, em formato de *preprint*, um manuscrito com os dados do estudo de fase I, duplo-cego, randomizado e controlado, com o objetivo de avaliar a segurança e imunogenicidade da vacina BBV152. Assim, um total de 375 participantes foram randomizados igualmente para receber três formulações de vacina (n = 100 cada) preparadas com 3 µg com Algel-IMDG, 6 µg com Algel-IMDG e 6 µg com Algel, e um braço de controle apenas com Algel (n = 75). As vacinas foram administradas via intramuscular em duas doses, separadas por 14 dias de intervalo. Após a primeira vacinação, os eventos adversos (AEs) locais e sistêmicos foram predominantemente leves ou moderados e se resolveram rapidamente, sem necessidade de medicação. Uma tendência semelhante foi observada após a segunda vacinação. Dor no local da injeção foi o evento adverso local mais comum nos grupos Algel-IMDG. A distribuição de AEs locais e sistêmicos foi igual entre os grupos de tratamento com vacina quando comparada ao braço de controle. Em relação a imunogenicidade, as proporções de participantes que apresentaram soroconversão (após a segunda dose) foram 87,9%, 91,9%, 82,8% nos grupos de 3 µg com Algel-IMDG, 6 µg com Algel-IMDG e 6 µg com Algel, respectivamente. Os títulos médios geométricos após a segunda dose nos três braços da vacina foram 61,7, 66,4 e 48,0 nos grupos de 3 µg com Algel-IMDG, 6 µg com Algel-IMDG e 6 µg com Algel, respectivamente. Ademais, respostas neutralizantes a cepas homólogas e heterólogas de SARS-CoV-2 foram detectadas em todos os indivíduos vacinados. As respostas mediadas por células foram tendenciosas para um fenótipo Th-1. Assim, ambas as formulações com Algel-IMDG foram selecionadas para os ensaios de fase 2⁶¹.

Em 22/12/2020 foi disponibilizado, em formato de *preprint*, um manuscrito com os dados do estudo clínico de fase II, duplo-cego, randomizado, multicêntrico com o objetivo de avaliar a imunogenicidade e a segurança do BBV152. Foram incluídos no estudo um total de 380 crianças e adultos saudáveis e alocados em grupos para receber uma das duas formulações da vacina de 3 µg (n = 190 cada) com Algel-IMDG ou 6 µg com Algel-IMDG. As doses foram administradas via intramuscular e com um intervalo de 28 dias entre a primeira e a segunda dose. O desfecho primário foi a soroconversão (com valores ≥ 4 vezes da linha de base). Os desfechos secundários foram reatogenicidade e a segurança, bem como a resposta imunológica mediada por célula foi avaliada também neste estudo. Os títulos de anticorpos ligantes, em ambos os grupos de 3 µg e 6 µg com Algel-IMDG, de anti-proteína S1, -RBD e proteína -N foram comparáveis. Não foi observada diferença nos títulos de anticorpos neutralizantes após quatro semanas da segunda dose entre os sexos e entre os grupos de idade, embora um pequeno número de participantes tenha sido incluído nos grupos ≥ 12 - <18 e ≥ 55 - <65 anos. A vacina foi bem tolerada em ambos os grupos de dosagem, sem eventos adversos graves. As proporções de participantes que experimentaram soroconversão foram de 92,9% e 98,3% nos grupos de 3 µg e 6 µg, respectivamente. Quanto à resposta celular, a razão de citocinas Th1 / Th2 (IFN- γ + TNF- α + IL-2 / IL-5 + IL-13 + IL-10) estavam direcionadas para uma resposta Th1. No total, 6/21 (28,6%) eventos adversos não

| | |
|---------------------------|--|
| | solicitados foram relatados como relacionados à vacina e até o dia 56, nenhum evento adverso grave foi relatado. O evento adverso mais comum foi dor no local da injeção, seguida por dor de cabeça, fadiga e febre. Os autores descrevem como hipótese que as respostas humorais e mediadas por células relatadas neste estudo podem persistir até pelo menos 6-12 meses após a segunda dose de vacinação e concluem que os resultados apresentados não permitem avaliações de eficácia ²⁶² . |
| Outras informações | Em 15/07/2020, a empresa informa que uma nova série de vacinas virais inativas, BBV152 A, B, C, entra em testes clínicos de Fase 1/2 na República da Índia ³⁴ . Três faculdades de medicina do governo de Punjab, Índia, participarão dos testes de Fase III da vacina Covaxin. Em 05/10/2020, a empresa anuncia que usará o adjuvante 'Alhydroxiqum-II' para reforçar a resposta imune e fornecer uma imunidade mais duradoura. A tecnologia está sendo usada sob contrato de licenciamento com a empresa americana ViroVax LLC ²⁶³ . Em 22/12/2020, a empresa anuncia assinatura de uma carta de intenções vinculante (LOI) com a empresa Ocugen, Inc., para codesevelopar a vacina candidata Covid-19 da Bharat Biotech, COVAXIN™ para o mercado norte americano ²⁶⁴ . |

| 12 | Medicago Inc. | | | |
|---------------------------------------|--|-------------|--------------|---------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Medicago Inc.; GSK | | | |
| País | Canadá | | | |
| Nome da vacina | CoVLP | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina de partículas semelhantes a vírus (VLP) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase II/III | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04636697 | Fase II/III | Canadá e EUA | 2 doses |
| | NCT04662697 | Fase II | EUA | 2 doses |
| | NCT04450004 | Fase I | Canadá | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo de fase II/III (NCT04636697) refere-se a um ensaio clínico randomizado, cego e controlado por placebo, que tem como objetivo avaliar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina CoVLP em 30.612 adultos com 18-64 anos e acima de 65 anos, no Canadá e EUA (a depender da autorização da FDA). Os participantes serão acompanhados quanto à segurança e imunogenicidade por um período de 12 meses após a última vacinação. O estudo iniciou o recrutamento em 27 de novembro de 2020.</p> <p>O estudo de fase II (NCT04662697) refere-se a um ensaio clínico randomizado, cego e controlado por placebo, que tem como objetivo avaliar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina CoVLP em 918 adultos com 18 anos ou mais, no EUA. Os participantes serão acompanhados quanto à durabilidade das respostas imunológicas por um período de 12 meses após a última vacinação. O estudo não iniciou o recrutamento, que estava previsto para dezembro de 2020.</p> <p>O estudo fase I (NCT04450004), refere-se a ensaio clínico randomizado, parcialmente cego, com variação de dose, para avaliar a segurança,</p> | | | |

| | |
|---------------------------|---|
| | tolerabilidade e imunogenicidade de vacina candidata, administrada por via intramuscular, em 180 voluntários saudáveis, com idade entre 18 e 55 anos, no Canadá. O estudo iniciou em 10 de julho de 2020 e já terminou o recrutamento em outubro de 2020. |
| Publicações | Em 06/11/2020 foi disponibilizado, em formato de <i>preprint</i> , um manuscrito com resultados de ensaio clínico de fase I, randomizado, cego para o participante e para avaliadores da segurança. Foram avaliadas a imunogenicidade e eventos adversos utilizando um escalonamento de dose da vacina CoVLP (3,75, 7,5 ou 15 µg/dose) administrado por via intramuscular sozinha ou com os adjuvantes CpG1018 ou AS03 em adultos saudáveis (18- 55 anos), em dose única (n=180) ou em duas doses (n=178). Os autores reportam que a CoVLP sem adjuvantes não provocou uma resposta robusta de anticorpos IgG ou de anticorpos neutralizantes (NtAb), mesmo após a segunda aplicação. Ambos os adjuvantes aumentaram significativamente a imunogenicidade, particularmente após a segunda dose. Uma produção significativa de NtAb após a primeira dose foi observada apenas nos grupos CoVLP + AS03. A dose da vacina teve pouco impacto nos níveis de respostas de NtAb alcançados nos grupos CoVLP + AS03. Ambos os adjuvantes também aumentaram as respostas celulares, porém elas tenderam a ser mais altas nos grupos com adjuvante AS03. Os eventos adversos para todas as formulações foram geralmente leves e de curta duração, porém ambos os adjuvantes aumentaram a frequência desses ²⁶⁵ . |
| Outras informações | A capacidade de produção informada pela empresa é de 100 milhões de doses até 2021 e cerca de 1 bilhão de doses até 2023 ²⁶⁶ . Em 23/10/2020, a empresa anuncia acordo para fornecer ao Governo do Canadá até 76 milhões de doses de sua vacina, após a aprovação pela agência governamental <i>Health Canada</i> . A Medicago receberá do governo canadense US\$ 173 milhões para sua pesquisa de desenvolvimento de vacinas e para a construção de uma fábrica na cidade de Quebec ²⁶⁷ . Em 10/11/2020 a empresa anuncia que a análise parcial dos resultados de fase I mostraram que, após duas doses, a vacina candidata com adjuvante induziu anticorpos neutralizantes robustos e respostas imunes celulares, propiciando que a vacina seja avaliada em fase II/III. Os resultados estão publicados em base <i>preprint</i> ²⁶⁸ . Em 12/11/2020 a empresa anuncia, com base nos resultados positivos da Fase 1 e na aprovação das autoridades regulatórias canadenses, a Medicago decidiu lançar o ensaio clínico de Fase 2/3 com o adjuvante pandêmico da GSK. O estudo objetiva confirmar que a formulação escolhida e o regime de dosagem de CoVLP (duas doses de 3,75 µg de CoVLP combinadas com adjuvante pandêmico de GSK dado com 21 dias de intervalo) tem uma imunogenicidade aceitável e perfil de segurança em adultos saudáveis de 18-64 anos de idade e em idosos com 65 ou mais anos ²⁶⁹ . |

| | |
|-----------|---------------------------|
| 13 | <u>AnGes, Inc.</u> |
|-----------|---------------------------|

| | | | | |
|---------------------------------------|--|-------------|-------|-------------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | AnGes, Inc. | | | |
| País | Japão | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | AG0302-Covid19 | | | |
| Plataforma tecnológica | Ácido Nucleico (DNA) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase II/III | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04655625 | Fase II/III | Japão | 2 doses |
| | JPRN-jRCT2051200088 | | | |
| | NCT04527081 | Fase I/II | Japão | 2 a 3 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo de fase II/III, registrado sob os códigos NCT04655625 e JPRN-jRCT2051200088, refere-se a um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com o objetivo de avaliar a segurança, imunogenicidade e eficácia da vacina AG0302-COVID19, em regime de duas doses de 2 mg cada, administrada por via intramuscular, com intervalo entre doses de 14 ou 28 dias, em adultos saudáveis com 18 anos ou mais. O estudo iniciou o recrutamento em 23/11/2020, com amostra estimada de 500 participantes no Japão.</p> <p>Trata-se de um estudo de fase I / II, de centro único, registrado sob o número NCT04527081, randomizado, aberto e não controlado para avaliar a segurança e a imunogenicidade em 30 voluntários com a administração de um tipo de dose (2mg), por via intramuscular, de AG0302-Covid19 em adultos saudáveis com 20 a 65 anos em três tipos de grupos: o grupo A será composto por 10 voluntários com a administração de duas doses com intervalo de duas semanas, o grupo B será composto por 10 voluntários com a administração de duas doses com intervalo de quatro semanas e grupo C será composto por 10 voluntários com a administração de duas três doses com intervalo de quatro semanas entre as doses. O estudo está sendo realizado no Japão e iniciou em 31/08/2020.</p> | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| | | | | |
|---------------------------------------|---|-------------|----------------|---------|
| 14 | Inovio Pharmaceuticals | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Inovio Pharmaceutical, Beijing Advaccine Biotechnology, VGXI Inc., Richter-Helm BioLogics, Ology Bioservices | | | |
| País | Estados Unidos | | | |
| Nome da vacina | INO-4800 | | | |
| Plataforma tecnológica | Ácido Nucleico (DNA) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase II/III | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04642638 | Fase II/III | Estados Unidos | 2 doses |
| | ChiCTR2000040146 | Fase II | China | N/D |
| | NCT04447781 | Fase I/IIa | Coreia do Sul | 2 doses |
| | NCT04336410 | Fase I | Estados Unidos | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo de fase II/III (NCT04642638) refere-se a um ensaio clínico randomizado, cego e controlado por placebo para avaliar a segurança, imunogenicidade e eficácia da INO-4800, uma vacina profilática contra a Covid-19, administrada por via intradérmica seguida por eletroporação</p> | | | |

| | |
|---------------------------|--|
| | <p>em adultos saudáveis soronegativos com alto risco de exposição ao SARS-CoV-2. Os participantes receberão uma injeção intradérmica (ID) de 1 mg de INO-4800 + eletroporação (EP) usando o dispositivo CELLECTRA® 2000 no dia 0 e no dia 28, ou duas injeções ID de 1 mg (total de 2 mg) de INO-4800 + EP (no dia 0 e dia 28). O estudo iniciou o recrutamento em 07/12/2020, com amostra estimada de 6.578 participantes nos Estados Unidos da América.</p> <p>O estudo de fase II (ChiCTR2000040146) refere-se a um ensaio clínico randomizado, cego e controlado por placebo para avaliar a segurança, imunogenicidade e eficácia da INO-4800, uma vacina profilática contra a Covid-19, administrada por via intradérmica, em regime de diferentes doses, em 640 adultos saudáveis com idade entre 18-85 anos na China. O estudo não iniciou o recrutamento.</p> <p>O estudo de fase I/IIa (NCT04447781) refere-se a um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina, administrada por via intradérmica, em regime de 2 doses, com intervalo de 28 dias entre as doses, em pessoas com idade entre 19 e 64 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 15/07/2020, com amostra estimada de 160 participantes na Coreia do Sul.</p> <p>O estudo de fase I/II (NCT04336410) refere-se a um ensaio aberto para avaliar segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina, administrada por via intradérmica, em regime de 2 doses, com intervalo de 28 dias entre as doses, em pessoas acima de 18 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 03/04/2020, com amostra estimada de 120 participantes nos Estados Unidos.</p> <p>Em 30/06/2020 foram divulgados os resultados da fase I do ensaio clínico, que contou com a participação de 40 voluntários adultos saudáveis, com idades entre 18 e 50 anos, em dois locais nos EUA. Os resultados demonstraram que o INO-4800, no geral, foi seguro e bem tolerado em todos os participantes de ambas as coortes até a semana 8²⁷⁰.</p> |
| <p>Publicações</p> | <p>Em 20/05/2020, foi publicado no periódico <i>Nature Communications</i>²⁷¹ os resultados do estudo pré-clínico em modelo animal de camundongos e porquinhos-da-índia. A partir de uma experiência prévia com a MERS, foi projetada uma vacina de DNA com o principal antígeno S da superfície do SARS-CoV-2, INO-4800. Essa candidata à vacina resulta em expressão robusta da proteína S <i>in vitro</i>. Observou-se, após a imunização de camundongos e de porquinhos-da-índia com a INO-4800, respostas de células T específicas do antígeno, os anticorpos funcionais que neutralizam a infecção por SARS-CoV-2 e bloqueiam a ligação da proteína <i>spike</i> ao receptor ECA2 e a biodistribuição do direcionamento de SARS-CoV-2 anticorpos para os pulmões.</p> <p>Em 29/07/2020, foi disponibilizado, em formato de <i>preprint</i>, um manuscrito com os resultados de um estudo pré-clínico²⁷² com modelo animal de macacos-<i>rhesus</i>, cujo objetivo foi avaliar a imunogenicidade e a eficácia protetora anamnésica nestes animais com uma vacina intradérmica de DNA com a glicoproteína <i>spike</i> do SARS-CoV-2, INO-4800. Em 29/07/2020, foi disponibilizado, em formato de <i>preprint</i>, um manuscrito com os resultados de um estudo pré-clínico²⁷² com modelo</p> |

| | |
|---------------------------|---|
| | <p>animal de macacos-<i>rhesus</i>, cujo objetivo foi avaliar a imunogenicidade e a eficácia protetora anamnésica nestes animais com uma vacina intradérmica de DNA com a glicoproteína <i>spike</i> do SARS-CoV-2, INO-4800. A vacinação com INO-4800 induziu resposta de células T e de anticorpos neutralizantes contra proteínas spike de SARS-CoV-2, das variantes D614 e o G614 do vírus, este último é o predominantemente circulante. Dez macacos rhesus foram randomizados entre o grupo experimental (5) e o grupo controle (5). O lavado brocoalveolar (lavado de pequenas dimensões pulmonares) foi coletado na semana 8 e foram mensuradas as concentrações de anticorpos no pulmão. Nos dias 1,2,4 e 7 após a exposição ao SARS-CoV-2 foram mensuradas as cargas virais do pulmão. Observou-se que, após 3 meses da vacinação, os animais foram desafiados com o vírus SARS-CoV-2 e obtiveram uma rápida formação da resposta celular B e expansão de células T contra as proteínas do SARS-CoV-2. Tais respostas foram associadas à menor carga viral no pulmão e uma depuração nasal mais rápida do vírus. Esses estudos apoiam o impacto imunológico do INO-4800 na indução de alterações tanto humorais quanto celulares do sistema imunológico adaptativo, que provavelmente são importantes para fornecer proteção contra a doença de Covid-19. Observou-se neste estudo, o impacto na indução de uma imunidade durável e a eficácia na proteção após 13 semanas da imunização. Os autores concluem que, embora o estudo tenha sido realizado com uma pequena coorte de animais, as respostas imunes e a proteção induzidas pela imunização com uma única dose de INO-4800 são promissoras e fornecem informações importantes para o avanço da vacina SARS-CoV-2, que atualmente se encontra em desenvolvimento clínico.</p> <p>Em 24/12/2020, foi publicado no periódico <i>The Lancet</i>, um artigo com os resultados de um estudo de fase I, que avaliou a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina de DNA INO-4800. Foram incluídos 40 participantes saudáveis de 18 a 50 anos de idade, sem história conhecida de doença Covid-19, que receberam uma dose de 1,0 mg ou 2,0 mg de INO-4800, em um regime de 2 doses (semanas 0 e 4). Em relação a segurança, houve um total de 11 eventos adversos (EAs) locais e sistêmicos relatados 8 semanas após a primeira dose, dos quais seis deles foram considerados relacionados à vacina. Todos os AEs foram leves em gravidade, sendo que cinco foram reações no local da injeção, incluindo dor (3) e eritema (2). O único EA sistêmico relacionado à vacina foi náusea. Os autores reportam que todos os 38 indivíduos avaliados quanto à imunogenicidade apresentaram respostas imunes celulares e/ou humorais após a segunda dose de INO-4800. A avaliação na sexta semana mostrou que 95% (36/38) dos participantes soroconverteram, com títulos médios geométricos de anticorpos de ligação respondentes de 655,5 (IC95%: 255,6 - 1681,0) e 994,2 (IC95%: 395,3 - 2500,3) nos grupos de 1,0 mg e 2,0 mg, respectivamente. Em relação aos anticorpos neutralizantes, houve resposta em 78% (14/18) e 84% (16/19), com resposta imune celular em 74% (14/19) e 100% (19/19), nos respectivos grupos²⁷³.</p> |
| Outras informações | Em 08/09/2020, a empresa celebra acordo com a Thermo Fisher e informa que planeja ter 100 milhões de doses de vacina candidata Covid-19 INO-4800 fabricada em 2021 ²⁷⁴ . |

| | |
|--|--|
| | <p>Em 16/11/2020, a empresa informa que sua vacina possui excelente perfil de termoestabilidade, tornando possível realizar a logística de transporte sem requisitos de cadeia de frio congelada²⁷⁵.</p> <p>Em 03/12/2020, a empresa anuncia acordo com a Kaneka Eurogentec S/A, uma afiliada da Kaneka Corporation, para escalas de produção de plasmídeo para a vacina candidata INO-4800²⁷⁶.</p> <p><u>Participação em iniciativas globais de fomento e acesso:</u></p> <p>Esta vacina faz parte do portfólio da iniciativa COVAX Facility e também é uma das vacinas contempladas pelo “Operation Warp Speed” (OWS).</p> |
|--|--|

| 15 | CureVac AG | | | |
|---------------------------------------|--|-------------|--------------------|-------------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | CureVac AG; Wacker Chemie AG; Fareva; | | | |
| País | Alemanha | | | |
| Nome da vacina | CVnCoV | | | |
| Plataforma tecnológica | Ácido Nucleico (RNA) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase II/III | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04674189 | Fase II/III | Alemanha | 2 doses |
| | NCT04652102 | Fase II/III | Alemanha | 2 doses |
| | NCT04515147 PER-054-20 | Fase II | Peru e Panamá | 1 e 2 doses |
| | NCT04449276 | Fase I | Bélgica e Alemanha | 1 e 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo de fase II/III, registrado sob o número NCT04674189, refere-se a um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, cego para o observador e controlado por placebo, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança da vacina, administrada por via intramuscular em 2 doses (dia 1 e dia 29), em profissionais de saúde com idade acima de 18 anos, com amostra estimada de 2520 participantes na Alemanha. O estudo não iniciou o recrutamento.</p> <p>O estudo de fase II/III, registrado sob o número NCT04652102, refere-se a um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, cego para o observador e controlado por placebo, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança da vacina de mRNA, CVnCoV, administrada por via intramuscular em 2 doses (dia 1 e dia 29), em adultos de 18 anos de idade ou mais. O estudo iniciou o recrutamento em 14/12/2020, com amostra estimada de 36500 participantes na Alemanha.</p> <p>O estudo de fase II, registrado sob os números NCT04515147 e PER-054-20, refere-se a um ensaio para confirmação de dose, controlado, parcialmente cego para o observador, para avaliar segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina, administrada por via intramuscular em 1 ou 2 doses (0 e 28 dias), em adultos saudáveis acima de 18 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 28/09/2020, com amostra estimada de 691 participantes no Panamá e no Peru.</p> <p>O estudo de fase I (NCT04449276) refere-se a um ensaio para determinação de dose, parcialmente cego, controlado por placebo, para avaliar segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina, administrada por via intramuscular, em esquema de 1 e 2 doses, em</p> | | | |

| | |
|---------------------------|--|
| | <p>adultos com idade entre 18 e 60 anos. O recrutamento iniciou em 18/06/2020, com amostra estimada de 284 participantes na Bélgica e na Alemanha.</p> <p><u>Outras informações:</u></p> <p>Em 23/10/2020, a empresa anuncia os dados de estudos pré-clínicos de sua vacina candidata investigacional SARS-CoV-2, CVnCoV, em ratos e hamsters. A vacina candidata induziu respostas imunes humorais e celulares balanceadas, apresentando altos títulos de anticorpos e ativação de células T muito boa. Além da resposta imune positiva, a vacina candidata induziu níveis favoráveis de citocinas Th1. Além disso, o CVnCoV protegeu de forma eficiente os hamsters contra um desafio viral vivo de SARS-CoV-2 sem evidência de aumento da doença induzida pela vacina²⁷⁷.</p> <p>Em 02/11/2020 a empresa anuncia dados provisórios positivos de um estudo de escalonamento de dose de Fase I em andamento, avaliando a segurança, reatogenicidade e imunogenicidade de CVnCoV, sua vacina candidata de investigação SARS-CoV-2. A vacina foi bem tolerada em todas as doses testadas (2-12 µg) e induziu forte ligação e respostas de anticorpos neutralizantes, além da primeira indicação de ativação de células T. A CVnCoV também está sendo avaliada em um ensaio clínico de Fase IIa em adultos mais velhos no Peru e no Panamá. O estudo de Fase I recrutou até o momento mais de 250 indivíduos saudáveis com idade entre 18 e 60 anos. Os indivíduos foram vacinados por via intramuscular com CVnCoV em níveis de dose crescentes de 2, 4, 6, 8 e 12 µg nos dias 1 e 29. Por nível de dose, o estudo incluiu até 10 participantes que haviam testado previamente positivo para uma infecção Covid-19 para avaliar melhor a segurança e imunogenicidade de CVnCoV nesta subpopulação. Segundo o fabricante, os dados apoiam a decisão de avançar a dose de 12 µg no próximo estudo de Fase 2b/3²⁷⁸. O estudo de confirmação de dose, intitulado CV-NCOV-002, está sendo conduzido no Peru e no Panamá e envolverá um total de 690 participantes saudáveis em dois grupos distintos: adultos mais velhos com 61 anos ou mais e participantes mais jovens de 18 a 60 anos²⁷⁰.</p> |
| <p>Publicações</p> | <p>Em 23/10/2020, foi disponibilizado em formato de <i>preprint</i>²⁷⁹ um manuscrito com resultados do estudo pré-clínico cujos dados descreveram a imunogenicidade e eficácia protetora de CVnCoV em camundongos e <i>hamsters</i>. Esta vacina foi projetada para expressão máxima de proteínas e ativação imunológica balanceada. O CVnCoV é composto de nanopartículas de lipídios (LNP) não modificadas quimicamente e a sequência de mRNA produzida por engenharia genética codifica a proteína S de comprimento total com duas mutações de prolina (S-2P). Dentre os resultados, obteve-se a indução de uma resposta imune balanceada após a injeção de CVnCoV que não exibiu uma tendência para IFN γ ou IL4, IL-5 e IL-13, indicativos de uma resposta TH1 e TH2, respectivamente e baixos níveis de citocinas pró-inflamatórias (IL-06 e IF α). A fim de determinar o impacto da imunização, foram administradas duas doses nos dias d0/d28, d7/d28, d14/d28 ou d21/d28. As doses foram de 0,25 µg, 1 µg ou 4 µg. Portanto como resultados, demonstrou-se a produção de uma forte resposta imune com altos títulos de anticorpos neutralizantes em camundongos e hamsters, bem como uma robusta resposta celular de T CD4+ e T CD8+.</p> |

De acordo com os autores, um ponto de suma importância foi a proteção pulmonar de hamsters quando desafiados com SARS-CoV-2. Além disso, foi avaliado o agravamento da doença pela administração da vacina e não foi encontrada nenhuma evidência quanto o aumento da replicação viral ou inflamação exacerbada, bem como nenhum dano causado pelo vírus em órgãos alvos avaliados. Os autores concluem que a partir dos dados apresentados, a candidata à vacina CVnCoV demonstra fortes evidências de um perfil de segurança favorável e de ação contra SARS-CoV-2.

Em 09/11/2020, foi disponibilizado em formato de *preprint* um manuscrito com resultados de um ensaio clínico de fase I, que buscou avaliar a reatogenicidade e imunogenicidade da vacina CVnCoV. Assim, 245 voluntários foram aleatorizados para receber as dosagens de 2ug, 4ug, 6ug, 8ug, 12ug da vacina CVnCoV ou placebo em duas doses, com 28 dias de intervalo entre doses. Nenhum evento adverso grave foi relacionado à administração da vacina. Eventos adversos de menor severidade, como febre, dor de cabeça, fadiga e dor no local da aplicação foram observados de maneira dose-dependente. Na avaliação de imunogenicidade das vacinas, os autores demonstraram que os valores de IgG variaram de 6 a 28% de forma dose-dependente, no dia 29 (quatro semanas após a vacinação dos voluntários). No dia 36, 7 dias após a segunda dose, houve um aumento mais acentuado em todos os grupos vacinais com soroconversão de 49-82%. Esta taxa aumentou para 79-91% no dia 43. Como conclusão, com base na necessidade de equilibrar adequadamente um perfil de reatogenicidade aceitável com uma forte resposta imune na faixa de soros convalescentes, a dosagem de 12 µg foi selecionada para investigação adicional em estudos de fase II e III, mais notavelmente em um estudo de fase IIb/III para avaliar a eficácia e segurança em 36.500 participantes²⁸⁰.

Em 23/12/2020 foi disponibilizado um manuscrito, em formato *preprint*, com dados de estudo pré-clínico conduzido em macacos rhesus. Os animais foram divididos em três grupos de seis, cada um compreendendo três machos e três fêmeas. Então, receberam a vacina via intramuscular com 0,5 µg ou 8 µg, em um volume de 0,5 mL, no dia 0 e no dia 28, ou deixados sem tratamento como controles negativos. A análise dos títulos de ligação a uma forma trimérica da proteína S ou ao domínio de ligação do receptor (RBD) mostrou um aumento nos títulos de IgG específicos de RBD e proteínas S nos animais vacinados com 8 µg após a primeira dose da vacina. Um aumento significativo foi observado nos títulos de IgG após a segunda vacinação no dia do estudo 42, com os animais exibindo títulos medianos de $1,6 \times 10^3$ e $3,2 \times 10^3$ para anticorpos reativos da proteína S e RBD, respectivamente. Nenhum aumento significativo nos anticorpos IgG específicos para RBD e proteína S foi observado na dose de 0,5 µg de CVnCoV ou no grupo não vacinado (controle). A avaliação de amostras de pulmão usando um sistema de pontuação histopatológica mostrou uma redução significativa na gravidade das lesões pulmonares em animais vacinados com 8 µg da CVnCoV em comparação com 0,5 µg de CVnCoV ou não vacinados. Os autores concluem que a vacina CVnCoV é altamente eficaz em uma dose

| | |
|---------------------------|--|
| | <p>baixa (8 µg) em primatas não-humanos. Afirmam que esses achados, em alinhamento com os dados provisórios de segurança e imunogenicidade de fase I da CVnCoV, fornecem um forte suporte para uma avaliação da vacina em ensaios clínicos de fase IIb/III²⁸¹.</p> |
| Outras informações | <p>Em 04/09/2020, o Ministério Federal Alemão de Educação e Pesquisa (BMBF) informa que irá repassar à empresa, 252 milhões de euros para apoiar o desenvolvimento de sua vacina candidata Covid-19²⁸².</p> <p>Em 20/07/2020, a empresa anuncia parceria com a GSK para desenvolvimento de vacinas e anticorpos monoclonais. A CureVac será responsável pelo desenvolvimento pré-clínico e clínico por meio dos ensaios da Fase I desses projetos, após os quais a GSK será responsável pelo desenvolvimento e comercialização²⁸³.</p> <p>Em 04/09/2020, o Ministério Federal Alemão de Educação e Pesquisa (BMBF) informa o repasse de 252 milhões de euros para apoiar o desenvolvimento de sua vacina candidata contra Covid-19²⁸².</p> <p>Em 12/11/2020, a empresa anuncia que a CVnCoV, permaneceu estável e dentro das especificações definidas, por pelo menos três meses, quando armazenada em uma temperatura de 5 °C e por até 24 horas como vacina pronta para uso, quando armazenada em temperatura ambiente²⁸⁴.</p> <p>Em 16/11/2020 anuncia acordo com a Comissão Europeia para compra antecipada da vacina CVnCoV. O contrato proporcionará aos Estados membros da União Europeia até 225 milhões de doses da vacina e inclui a opção de compra adicional de 180 milhões de doses. Espera-se que as doses de vacina sejam produzidas tanto na fábrica interna da CureVac, na Alemanha, bem como em uma ampla rede de fabricação europeia²⁸⁵.</p> <p>Em 17/11/2020 a empresa anuncia que uma instalação de produção em grande escala adicional, apoiada pelo Banco Europeu de Investimento, na sede da CureVac em Tübingen está em desenvolvimento. Ademais, informa que a rede de manufatura da vacina pela CureVac alavancará experiência e capacidade em toda a Alemanha, França, Holanda, Bélgica, Espanha e Áustria, bem como, potencialmente, Suécia, Polônia, Itália e Irlanda²⁸⁶.</p> <p>Em 23/11/2020 anuncia um acordo com a Wacker Chemie AG para fabricação da vacina CVnCoV em Amsterdã, no primeiro semestre de 2021. A previsão inicial é produção de mais de 100 milhões de doses da vacina CureVac por ano nas instalações da Wacker em Amsterdã²⁸⁷.</p> <p>Em 09/12/2020 a empresa firma um acordo com a Fareva para fabricação do diluente e envase da vacina candidata nas fábricas da Fareva, na França²⁸⁸.</p> <p><u>Participação em iniciativa global de acesso:</u> Esta vacina faz parte do portfólio da iniciativa COVAX Facility.</p> |

| | |
|--------------------------------------|--|
| 16 | <u>Anhui Chongqing Zhifei Biological E Ltd</u> |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Anhui Chongqing Zhifei Biological E Ltd, Institute of Microbiology Chinese Academy of Sciences |

| | | | | |
|---------------------------------------|--|-----------|-------|-------------|
| País | China | | | |
| Nome da vacina | ZF2001 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em subunidade proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase III | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04646590 | Fase III | China | 3 doses |
| | NCT04466085 | Fase II | China | 2 e 3 doses |
| | NCT04550351 | Fase I/II | China | 1 dose |
| | NCT04445194 | Fase I | China | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo de fase III (ChiCTR2000040153/ NCT04646590) refere-se a um ensaio clínico multicêntrico internacional, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, para avaliar a eficácia, imunogenicidade e segurança de uma vacina recombinante, administrada por via intramuscular em regime de 3 doses (0, 30 e 60 dias) em adultos com 18 anos ou mais. O estudo iniciou o recrutamento em 16/12/2020 com amostra estimada de 29.000 participantes. Mil (1.000) participantes serão recrutados na China (750 participantes com idade entre 18-59 anos e 250 participantes com 60 anos ou mais) para avaliação da segurança e imunogenicidade. Os outros 28.000 participantes serão recrutados em outros países (21.000 participantes com idade entre 18 e 59 anos, e 7.000 com 60 anos ou mais) para avaliação da eficácia, imunogenicidade e segurança.</p> <p>O estudo de fase II (NCT04466085) refere-se a um ensaio clínico randomizado, cego, controlado por placebo, para avaliar imunogenicidade e segurança de candidata à vacina, administrada por via intramuscular em regime de 2 e 3 doses, com intervalo 30 e 60 dias, respectivamente, em adultos saudáveis, entre 18 e 59 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 12/07/2020, com amostra estimada de 900 participantes na China.</p> <p>O estudo de fase I/II (NCT04550351) refere-se a um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar segurança e tolerabilidade da vacina, administrada por via intramuscular em regime de dose única, em pessoas acima de 60 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 19/08/2020, com amostra estimada de 50 participantes na China.</p> <p>O estudo de fase I (NCT04445194) refere-se a um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar segurança e tolerabilidade da vacina, administrada por via intramuscular em regime de duas doses, em pessoas com idade entre 18 e 59 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 22/06/2020, com amostra estimada de 50 participantes na China.</p> <p><u>Outras informações:</u></p> <p>Em 20/11/2020, a China, por meio do site governamental <i>National Health Commission of the People's Republic of China</i>, informa que iniciou ensaios clínicos de Fase III com a vacina de subunidade recombinante, na província de Hunan. Os ensaios pretendem recrutar 29.000 voluntários com 18 anos ou mais para um experimento randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, na China, Uzbequistão, Indonésia, Paquistão e Equador²⁸⁹.</p> | | | |

| | |
|---------------------------|---|
| <p>Publicações</p> | <p>Em 22/12/2020 foi disponibilizado um manuscrito, em formato preprint, com os resultados de dois ensaios clínicos randomizados (fases 1 e 2). No ensaio de fase I, 50 adultos saudáveis com idades entre 18-59 anos foram inscritos e alocados aleatoriamente em três grupos para receber três doses da vacina (25 µg ou 50 µg RBD-dímero, com adjuvante) ou placebo (apenas adjuvante) por via intramuscular, com 30 dias de intervalo entre doses. No dia 30 após a primeira imunização, as taxas de soroconversão foram de 61% no grupo de 25 µg e 79% para no grupo de 50 µg; e aumentaram para 100% em ambos os grupos no dia 30 após a segunda e terceira imunizações. No dia 30 após a primeira dose, os GMTs de IgG de ligação a RBD induzido pela vacina foram 23,1 (IC 95%, 11,2-47,9) e 40,8 (IC 95%, 22,5-74,0) para o grupo de 25 µg e 50 µg, respectivamente; e aumentaram para 1077,0 (IC 95%, 663,7-1747,5) e 825,5 (IC 95%, 486,9-1399,4) no dia 30 após a segunda dose; e 2719,5 (IC de 95%, 1584,0-4668,8) e 2776,8 (IC de 95%, 1875,5-4111,2) no dia 30 após a terceira dose. Não foram relatados eventos adversos graves ou eventos adversos de interesse especial relacionados à vacina. No ensaio de fase 2, 900 adultos saudáveis com idades entre 18-59 anos foram inscritos e alocados aleatoriamente em seis grupos para receber a vacina: 25 µg, 50 µg ou placebo, em duas ou três doses, com 30 dias de intervalo entre as doses. No dia 30 após a primeira imunização, as taxas de soroconversão foram de 59% e 65% para o grupo de 25 µg e 50 µg, respectivamente, nos participantes do esquema de duas doses; 63% e 62% para o grupo de 25 µg e 50 µg, respectivamente, em participantes de três doses. No dia 30 após a segunda imunização, as taxas de soroconversão aumentaram para 95% e 97% para o grupo de 25 µg e 50 µg, respectivamente, em participantes de duas doses; 96% e 94% para 25 µg e 50 µg, respectivamente, em participantes de três doses. No dia 14 após a terceira imunização, as taxas de soroconversão aumentaram ainda mais para 99% e 97% para o grupo de 25 µg e 50 µg, respectivamente, em participantes de três doses. Em participantes com esquema de duas doses, os GMTs de IgG de ligação a RBD aumentaram significativamente de 19,4 (IC 95%, 16,0-23,6) em 30 dias após a 1ª imunização para 419,5 (IC 95%, 325,8-540,1) em 30 dias após a 2ª imunização para o grupo de 25 µg; e de 22,6 (IC 95%, 18,5-27,6) em 30 dias após a 1ª imunização para 344,8 (IC 95%, 271,0-438,7) em 30 dias após a 2ª imunização para o grupo de 50 µg. Os GMTs neutralizantes contra SARS-CoV-2 em participantes com esquema de três doses foram aumentados de 19,5 (IC de 95%, 15,2-25,0) em 14 dias após a 2ª imunização) para 102,5 (IC de 95%, 81,8-128,5), 14 dias após a 3ª imunização no grupo de 25 µg; e de 12,6 (IC 95%, 10,0-16,0) em 14 dias após a 2ª imunização para 69,1 (IC 95%, 53,0-90,0) em 14 dias após a 3ª imunização no grupo de 50 µg. Sete participantes relataram eventos adversos graves, mas nenhum deles foi considerado relacionado à vacina do estudo conforme avaliado pelos pesquisadores. Além disso, nenhum evento adverso de especial interesse foi relatado. Os autores concluem que a vacina de subunidade proteica ZF2001 é bem tolerada e imunogênica e que esses dados apoiam o uso da vacina de 25 µg com</p> |
|---------------------------|---|

| | |
|---------------------------|--|
| | esquema de três doses para uma avaliação contínua de fase 3 em larga escala ²⁹⁰ . |
| Outras informações | Informação não encontrada |

| 17 | <u>Research Institute for Biological Safety Problems</u> | | | |
|---------------------------------------|--|-------------|-------------|-------------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Research Institute for Biological Safety Problems, National Scientific Center for Phthisiopulmonology of the Republic of Kazakhstan | | | |
| País | Cazaquistão | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | QAZCovid-IN®-Covid-19 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vírus inativado | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04691908 | Fase II/III | Cazaquistão | 2 doses |
| | NCT04530357 | Fase I/II | Cazaquistão | 1 e 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo de fase II/III, registrado sob o número NCT04691908, refere-se a um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina, administrada em duas doses (dia 0 e dia 21), por via intramuscular, em pessoas acima de 18 anos de idade. O recrutamento começou em 25/12/2020, com amostra estimada de 3.000 participantes no Cazaquistão.</p> <p>O estudo de fase I/II, registrado sob o código NCT04530357, caracteriza-se, em sua fase II, como um ensaio clínico randomizado, aberto, para avaliar segurança e imunogenicidade da vacina, administrada por via intramuscular, em esquema de 1 ou 2 doses (0 e 21 dias), em pessoas com idade acima de 18 anos. A fase I refere-se a um ensaio clínico randomizado, cego, controlado por placebo, para avaliar segurança, aceitabilidade e imunogenicidade da vacina, administrada por via intramuscular, em esquema de 2 doses, com intervalo de 21 dias entre as doses, em pessoas com idade entre 18 e 50 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 19/09/2020, com amostra estimada de 244 participantes no Cazaquistão.</p> | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Um laboratório em Almaty concluiu os testes pré-clínicos da vacina chamada QazCovid-in, que demonstrou ser segura para testes adicionais em humanos ²³¹ . | | | |

| 18 | <u>Chinese Academy of Medical Sciences</u> | | | |
|---------------------------------------|--|----------|------------------|---------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Chinese Academy of Medical Sciences, West China Second University Hospital, Yunnan Center for Disease Control and Prevention | | | |
| País | China | | | |
| Nome da vacina | Informação não encontrada | | | |
| Plataforma tecnológica | Vírus inativado | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase Ib/IIb | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04659239 | Fase III | Brasil e Malásia | 2 doses |

| | | | | |
|--------------------------------------|--|-------------|-------|---------|
| | NCT04470609 | Fase Ib/IIb | China | 2 doses |
| | NCT04412538 | Fase Ia/IIa | China | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo de fase III (NCT04659239) refere-se a um ensaio clínico multicêntrico internacional, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, para avaliar a eficácia, imunogenicidade e segurança de uma vacina recombinante, administrada por via intramuscular em regime de 2 doses (0, 14 dias) em adultos com 18 anos ou mais. O recrutamento tem início previsto para dezembro de 2020, com amostra estimada de 34.020 participantes. Mil e duzentos (1.200) participantes serão recrutados na China para avaliação da imunogenicidade. Os outros 32.820 participantes serão recrutados no Brasil e na Malásia para avaliação da eficácia, imunogenicidade e segurança.</p> <p>O estudo de fase Ib/IIb (NCT04470609) refere-se a um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar segurança e imunogenicidade da vacina, administrada em regime de 2 doses, com intervalo de 28 dias entre as doses, em pessoas acima de 60 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 10/07/2020, com amostra estimada de 471 participantes na China.</p> <p>O estudo de fase Ia/IIa (NCT04412538) refere-se a um ensaio clínico randomizado, quádruplo-cego, controlado por placebo, para avaliar segurança e imunogenicidade da vacina, administrada em regime de 2 doses, com intervalo de 14 ou 28 dias entre as doses, em pessoas com idade entre 18 e 59 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 15/05/2020, com amostra estimada de 942 participantes na China.</p> | | | |
| Publicações | <p>Em 06/10/2020, foi disponibilizado em formato de <i>preprint</i> um manuscrito com resultados de um ensaio clínico de fase I, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Os autores avaliaram a segurança e imunogenicidade após 28 dias da administração de de três doses diferentes de uma vacina com SARS-CoV-2 inativado. Assim, 192 participantes inscritos foram alocados aleatoriamente em uma proporção de 1:1 para receber duas inoculações em um intervalo de 14 dias ou 28 dias, e os indivíduos em cada esquema foram alocados em uma proporção de 1: 1: 1: 1 para receber uma de três doses de vacina (50 EU, 100 EU e 150 EU) ou placebo. Os autores reportam que a vacina foi bem tolerada e não foram observadas preocupações de segurança relacionadas com a dose. No início do estudo, todos indivíduos eram soronegativos e os grupos atribuídos ao esquema 0, 14 mostraram taxas de soroconversão de 55%, 100% e 88%, grupos de dose baixa, média e alta em comparação com o grupo de placebo no dia 7 após o reforço. Já no dia 14, as taxas de soroconversão nos três grupos atingiram 92%, 100% e 96%, respectivamente. Nos grupos atribuídos ao esquema 0, 28, a taxa de soroconversão dos anticorpos neutralizantes atingiu 80%, 96% e 92% no dia 28 após a imunização, com tendência crescente a partir do dia 7 após a imunização²⁹¹.</p> <p>Em 09/11/2020 foi publicado na revista <i>Clinical Infectious Diseases</i> artigo com resultados de ensaio clínico de fase II, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Foram avaliadas a imunogenicidade e eventos adversos de uma vacina de vírus inativada administrada em regime de 2 doses, com intervalo de 14 ou 28 dias entre as doses, em 742 voluntários com idade entre 18 e 59 anos. Os autores reportam que houve produção de anticorpos neutralizantes e contra as proteínas S e N virais nos quatro esquemas terapêuticos adotados: 0 – 14 e 0 – 28 dias, em doses médias</p> | | | |

| | |
|---------------------------|---|
| | ou altas da vacina, porém o esquema terapêutico com melhor resposta para ser avaliado em fase III é o de dose alta, administrado aos dias 0 e 14. Não foram relatados eventos adversos graves e os eventos leves sistêmicos (febre e fadiga leve) ocorreram após a administração da segunda dose da vacina ²⁹² . |
| Outras informações | Informação não encontrada |

| 19 | Clover Biopharmaceuticals AUS Pty Ltd | | | |
|---------------------------------------|---|-------------|--|---------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Clover Biopharmaceuticals AUS Pty Ltd , GlaxoSmithKline (GSK), Dynavax, Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI) | | | |
| País | China | | | |
| Nome da vacina | SCB-2019 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em subunidade proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase II/III | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04672395 | Fase II/III | Bélgica, Brasil, Colômbia, República Dominicana, Alemanha, Nepal, Panamá, Filipinas, Polônia e África do Sul | 2 doses |
| | NCT04405908 | Fase I | Austrália | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo fase II/III, registrado sob o código NCT04672395, refere-se a um ensaio clínico randomizado, cego e controlado por placebo, para avaliar a eficácia, imunogenicidade, reatogenicidade e segurança da vacina, administrada por via intramuscular em regime de 2 doses (0, 21 dias) em adultos acima de 18 anos. O início do recrutamento está previsto para janeiro de 2021, com amostra estimada de 34.000 participantes nos seguintes países: Bélgica, Brasil, Colômbia, República Dominicana, Alemanha, Nepal, Panamá, Filipinas, Polônia e África do Sul.</p> <p>O estudo fase I, registrado sob o código NCT04405908, refere-se a um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina candidata SCB-2019 em níveis de dose múltipla, administrada por via intramuscular, em 150 voluntários saudáveis, com idade entre 18 e 75 anos, na Austrália. O estudo foi iniciado em 19/06/2020.</p> <p><u>Outras informações:</u></p> <p>Em 03/11/2020, a empresa anuncia que a Coalizão para Inovações de Preparação para Epidemias (CEPI), financiará o ensaio clínico de eficácia de Fase II/III. O investimento total da CEPI na vacina candidata da Clover será de até US\$ 328 milhões, incluindo os compromissos anunciados anteriormente de US\$ 69,5 milhões, que financiaram estudos pré-clínicos, os testes clínicos de Fase I, as preparações para o estudo de eficácia de Fase II/III e as atividades de aumento de escala de fabricação²⁹³.</p> | | | |

| | |
|---------------------------|--|
| Publicações | <p>Em 24/09/2020 foi disponibilizado, em formato de <i>preprint</i>²⁹⁴, um manuscrito com resultados preliminares de um estudo pré-clínico que demonstrou que a vacina induziu imunidade protetora em primatas não-humanos. A imunização da vacina com AS03 (emulsão de óleo em água) ou CpG 1018 (agonista de TLR9) mais adjuvantes, administrada em duas doses (dias 0 e 21), induziu altos níveis de anticorpos neutralizantes e respostas imunes celulares influenciadas por Th1 em modelos animais (ratos e macacos <i>rhesus</i>). Além disso, macacos <i>rhesus</i> imunizados com a vacina foram protegidos do desafio de SARS-CoV-2 em comparação com os controles, com base em observações clínicas e redução das cargas virais nos pulmões. Os autores concluem que a vacina e sua formulação com S-trimer pode ser um importante recurso para produção rápida e em escala de uma vacina segura e eficaz contra SARS-CoV-2 e outros futuros vírus de RNA.</p> <p>Em 24/09/2020 foi disponibilizado, em formato de <i>preprint</i>, um manuscrito com resultados preliminares de um estudo de fase I randomizado, duplo-cego e controlado por placebo referente à vacina SCB-2019. Foram incluídos 151 adultos saudáveis, em duas faixas etárias (18 a 54 e 55 a 75 anos), alocados em 15 grupos (nove jovens e seis adultos mais velhos) para receber duas doses de placebo, ou 3 µg, 9 µg ou 30 µg de SCB-2019, sozinho ou com adjuvante AS03 ou CpG/Alum. As doses foram aplicadas com 21 dias de intervalo entre si. A vacina foi bem tolerada, com poucos eventos adversos (EA) de grau 3. A maioria dos AEs locais foram dor leve no local da injeção, que foram mais frequentes com formulações contendo AS03 do que CpG/Alum ou SCB-2019 sem adjuvante. AEs sistêmicos, principalmente cefaleia transitória, fadiga ou mialgia, foram mais frequentes em adultos jovens do que em adultos mais velhos após a primeira dose, mas semelhantes após a segunda dose. Em relação à imunogenicidade não houve aumento dos anticorpos IgG após a primeira dose de SCB-2019 sem adjuvante no dia 22, independente da dose. Em ambos os grupos com adjuvante, houve respostas de IgG de maneira dose-dependente, que foram evidentes após uma dose única em ambos os grupos de idade. Todos os participantes em cada dose de SCB-2019 + AS03 apresentaram soroconversão no dia 36. Após a segunda dose de SCB-2019 + AS03, houve aumentos marcantes nos títulos médios geométricos (GMTs), para valores mais elevados do que os observados em soros convalescentes, com uma faixa de GMTs de 2510 a 4452 em todas as doses de SCB-2019 + AS03 em adultos jovens, e de 1567 a 3625 em adultos mais velhos. Ademais, ambas as formulações com adjuvante produziram respostas de células T CD4 + tendenciosas para Th1. Esses dados dão suporte para o desenvolvimento de ambas as vacinas candidatas, incluindo a avaliação da eficácia²⁹⁵.</p> |
| Outras informações | <p><u>Participação em iniciativa global de acesso:</u> Esta vacina faz parte do portfólio da iniciativa COVAX Facility.</p> |

| | |
|----|---------------------------------------|
| 20 | COVAXX / United Biomedical Inc., Asia |
|----|---------------------------------------|

| | | | | |
|---------------------------------------|---|-------------|---------------------|---------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | United Biomedical Inc., Asia, Covaxx COVAXX, Ministry of Health and Welfare Taiwan/University of Nebraska Medical Center (UNMC)/ Diagnósticos da América SA (DASA), Aurobindo Pharma | | | |
| País | Taiwan | | | |
| Nome da vacina | UB-612 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina de partículas semelhantes a vírus (VLP) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase II/III | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04683224 | Fase II/III | Local não divulgado | 2 doses |
| | NCT04545749 | Fase I | Taiwan | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo de fase II/III, registrado sob o número NCT04683224, refere-se a um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, de dose-resposta para avaliar segurança, imunogenicidade e eficácia vacina, administrada em duas doses (dia 1 e dia 29), por via intramuscular, em adultos de 18 a 59 anos e acima de 60 anos de idade, com ou sem comorbidades. O estudo prevê o início do recrutamento em 01/02/2021, com amostra estimada de 7.320 participantes.</p> <p>O estudo fase I (NCT04545749), refere-se a ensaio clínico aberto, de escalonamento de dose para avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade de doses crescentes da vacina candidata UB-612 em 60 voluntários saudáveis, com idade entre 20 e 55 anos. O estudo iniciou o recrutamento dos participantes em 25/09/2020, em Taiwan.</p> | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | <p>A COVAXX estabeleceu uma plataforma de fabricação comprovada, de alto volume e baixo custo e pode continuar o escalonamento para expandir a capacidade produtiva. Após o licenciamento e aprovação de sua candidata à vacina, a empresa planeja ter 100 milhões de doses produzidas até o primeiro trimestre de 2021.</p> <p>No Brasil, a Federação das Indústrias de Minas Gerais (Fiemg), o laboratório Diagnósticos da América (Dasa), o grupo de saúde Mafra, a MRV, a Localiza Hertz e o Banco Inter irão contribuir com R\$ 30 milhões para o desenvolvimento de estudo clínico para validar a vacina. Os estudos clínicos serão conduzidos no Brasil pelo laboratório Dasa. A previsão é que o protocolo do estudo seja submetido à Anvisa em dezembro de 2020²⁹⁶.</p> <p>Em 24/12/2020 a empresa anuncia um acordo exclusivo com a Aurobindo Pharma para expandir seu desenvolvimento global e comercialização de UB- 612 para a Índia e a agência do Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF)²⁹⁷.</p> | | | |

Vacinas em estágio de desenvolvimento clínico – fase I/II e fase II

| | |
|--------------------------------------|------------------------------------|
| 1 | Instituto Finlay de Vacunas |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Instituto Finlay de Vacunas |
| País | Cuba |
| Nome da(s) vacina(s) | FINLAY-FR-2 |

| | | | | |
|---------------------------------------|--|---------|------|---------|
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em subunidade proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | RPCEC00000347 | Fase II | Cuba | 2 doses |
| | RPCEC00000340 | Fase I | Cuba | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo de fase II, registrado sob o código RPCEC00000347, caracteriza-se como ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar imunogenicidade, segurança e reatogenicidade da vacina candidata, administrada por via intramuscular, em esquema de 2 doses (D0 e D28) em pessoas saudáveis com idade entre 19 e 80 anos. O estudo tinha previsão de iniciar o recrutamento em 21/12/2020, com amostra estimada de 910 participantes em Cuba.</p> <p>Trata-se de ensaio não-randomizado de fase I, aberto, registrado sob o número RPCEC00000340, com o objetivo de avaliar segurança, reatogenicidade e explorar a imunogenicidade da vacina candidata FINLAY-FR-2, administrada por via intramuscular em esquema de 2 doses em voluntários saudáveis com idade entre 19 e 59 anos. O estudo tem amostra estimada de 40 participantes, em Cuba.</p> | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| | | | | |
|---------------------------------------|---|-----------|----------------------------|---------|
| 2 | <u>Arcturus Therapeutics</u> | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Arcturus Therapeutics, Duke-NUS Medical School (Singapore), Catalent, Inc., Recipharm AB | | | |
| País | Estados Unidos | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | ARCT-021 LUNAR-COV19 | | | |
| Plataforma tecnológica | Ácido Nucleico (RNA) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04668339 | Fase II | Estados Unidos e Singapura | 2 doses |
| | NCT04480957 | Fase I/II | Singapura | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo de fase II, registrado sob o código NCT04668339, refere-se a ensaio clínico randomizado, cego para observador, para avaliar segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina, administrada em duas doses, com intervalo de 28 dias entre doses, por via intramuscular, em indivíduos adultos (acima de 18 anos nos Estados Unidos e acima de 21 anos na Singapura) e idosos (acima de 56 anos em ambos os países). O tinha previsão de iniciar o recrutamento em 27/12/2020, com amostra estimada de 600 participantes nos Estados Unidos e em Singapura.</p> <p>Trata-se de um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, adaptativo, registrado sob o número NCT04480957, com escalonamento de dose que avalia a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade de ARCT-021, por via intramuscular, em 92 indivíduos adultos saudáveis. Estudo será realizado em duas partes; na fase I, os níveis crescentes de dose administradas no esquema de dose única em</p> | | | |

| | |
|---------------------------|---|
| | <p>adultos mais jovens (21 a 55 anos) serão avaliados sequencialmente. Com base nos dados de segurança, imunogenicidade e resposta das células T observados nas coortes de escalonamento de dose, os regimes de dose serão selecionados para avaliação posterior na Fase II do estudo com até duas coortes de expansão de adultos com idade entre 21 e 55 anos, ainda em até duas coortes com idosos com idade entre 56 a 80 anos. Estudo realizado em Singapura e iniciou em 04/08/2020.</p> <p><u>Outras informações:</u></p> <p>Em 09/11/2020, a empresa anuncia resultados positivos da Fase I/II da candidata ARCT-021 (LUNAR-COV19) para os regimes de dose única e duas doses²⁹⁸.</p> |
| Publicações | <p>Em 03/09/2020 foi disponibilizado em formato <i>preprint</i> um manuscrito com os resultados de um estudo pré-clínico em modelo animal de camundongos. A candidata a vacina, denominada LUNAR®-COV19, foi capaz de induzir respostas potentes de anticorpos neutralizantes e de células T CD8+ específica ao antígeno viral. A administração intramuscular de uma dose única de 2 µg e 10 µg protegeu completamente os camundongos transgênicos para ECA2 humana tanto da mortalidade quanto da infecção por SARS-CoV-2²⁹⁹.</p> |
| Outras informações | <p>Em 06/11/2020, a empresa informa que foi realizado um acordo com a empresa sueca Recipharm AB para produção da vacina. A Recipharm possui instalações de desenvolvimento e fabricação na França, Alemanha, Índia, Israel, Itália, Portugal, Espanha, Suécia, Reino Unido e nos Estados Unidos³⁰⁰.</p> <p>Em 09/11/2020 a empresa anuncia suporte financeiro do Conselho de Desenvolvimento Econômico de Singapura (EDB) no valor de US\$ 220 milhões de dólares e que irá adotar o processo de liofilização da candidata à vacina para os estudos de fase III²⁹⁸.</p> |

| 3 | Beijing Minhai Biotechnology Co. | | | |
|--------------------------------------|---|---------|-------|--------------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Beijing Minhai Biotechnology Co., Shenzhen Kangtai Biological Products Co.,Ltd., Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention (CDC) | | | |
| País | China | | | |
| Nome da vacina | Informação não encontrada | | | |
| Plataforma tecnológica | Vírus inativado | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase II | | | |
| | ChiCTR2000039462 | Fase II | China | 2 doses |
| | ChiCTR2000038804 | Fase I | China | 2 ou 3 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo clínico de fase II (ChiCTR2000039462), refere-se a ensaio randomizado, duplo-cego, placebo controlado paralelamente, para avaliar a segurança e imunogenicidade da vacina, em 1000 voluntários saudáveis, acima de 18 anos de idade, na China. O recrutamento previsto para iniciar em 27/10/2020 não foi iniciado.</p> <p>O estudo de fase I (ChiCTR2000038804), refere-se a ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo controlado paralelamente, para avaliar a segurança e imunogenicidade de vacina candidata inativada de</p> | | | |

| | |
|---------------------------|--|
| | SARS-CoV-2 (Vero Cell), em 180 voluntários saudáveis, com 18 anos ou mais de idade, na China. O recrutamento não foi iniciado. |
| Publicações | Informação não encontrada |
| Outras informações | Informação não encontrada |

| | | | | |
|---------------------------------------|---|---------|-------|---------|
| 4 | Beijing Wantai Biological Pharmacy | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Beijing Wantai Biological Pharmacy, Jiangsu Provincial Center For Disease Control and Prevention (CDC) | | | |
| País | China | | | |
| Nome da vacina | DeINS1-2019-nCoV-RBD-OPT1 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em vetor viral replicante | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | ChiCTR2000039715 | Fase II | China | 2 doses |
| | ChiCTR2000037782 | Fase I | China | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo fase II (ChiCTR2000039715), refere-se a ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo, para avaliar imunogenicidade e segurança da vacina, em 720 voluntários saudáveis, com idade acima de 18 anos, na China. O recrutamento previsto para iniciar em 17/11/2020 não foi iniciado.</p> <p>O estudo fase I (ChiCTR2000037782), refere-se a ensaio clínico randomizado, controlado por placebo para avaliar a segurança e imunogenicidade da vacina candidata DeINS1-2019-nCoV-RBD-OPT1, em 60 voluntários saudáveis, com idade entre 18 e menores de 60 anos, na China. O estudo previsto para iniciar em setembro de 2020 não foi iniciado.</p> | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| | | | | |
|---------------------------------------|--|-----------|----------------|--------|
| 5 | <u>Aivita Biomedical, Inc.</u> | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Aivita Biomedical, Inc. | | | |
| País | Estados Unidos | | | |
| Nome da vacina | AV-Covid-19 | | | |
| Plataforma tecnológica | Outra | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04386252 | Fase I/II | Estados Unidos | 1 dose |
| | NCT04685603 e NCT04690387 | Fase I | Indonésia | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo de fase Ib/II (NCT04386252) refere-se a um ensaio clínico randomizado para avaliar segurança de candidata à vacina, em adultos acima de 18 anos. O estudo tem amostra estimada de 175 voluntários nos Estados Unidos, e pretende iniciar o recrutamento dos participantes em fevereiro de 2021. | | | |

| | |
|---------------------------|--|
| | Os estudos de fase I, registrados sob os códigos NCT04685603 e NCT04690387, referem-se a ensaio clínico adaptativo da candidata à vacina de células dendríticas autólogas, em três concentrações diferentes, administrada em esquema de dose única, por via subcutânea, em indivíduos saudáveis acima de 18 anos de idade. Ambos os estudos iniciaram o recrutamento em 07/12/2020, com amostra estimada de 27 participantes na Indonésia. |
| Publicações | Informação não encontrada |
| Outras informações | A vacina AV-Covid-19 é derivada de células dendríticas (DC) autólogas (do próprio indivíduo) com antígenos do SARS-CoV-2 para prevenir Covid-19. A vacina é produzida com células dendríticas que são diferenciadas, a partir do uso de interleucina 4 (IL-4) e fator estimulador de colônia de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), a partir dos monócitos coletados da pessoa que irá receber a vacina ³⁴ . |

| | | | | |
|---------------------------------------|---|-----------|----------------|--------|
| 6 | <u>Immunovative Therapies, Ltd.</u> | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Immunovative Therapies, Ltd. | | | |
| País | Estados Unidos | | | |
| Nome da vacina | AlloStim | | | |
| Plataforma tecnológica | Não classificada/identificada | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04441047 | Fase I/II | Estados Unidos | 5doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo de fase I/II (NCT04441047) refere-se a um ensaio aberto para avaliar segurança e eficácia da vacina, administrada em regime de 5 doses, em pessoas maiores de 65 anos. O estudo tem o recrutamento previsto para iniciar em 06/01/2021 e tem amostra estimada de 40 voluntários nos Estados Unidos. | | | |
| Publicações | Em 12/05/2020 foi publicado um artigo, no <i>Journal of Translational Medicine</i> ³⁰¹ , que apresenta a justificativa para uma nova abordagem de <i>allo-priming</i> direcionada aos idosos como uma vacina antiviral universal, além de servir para remodelar o sistema imunológico no envelhecimento a fim de reverter a imunossenescência e a inflamação. O <i>allo-priming</i> é realizado usando células ativadas, intencionalmente incompatíveis, ex vivo diferenciadas e expandidas semelhantes a Th1 (AlloStim®) derivadas de doadores saudáveis. Atualmente, é utilizada clinicamente como uma vacina experimental contra o câncer. Várias injeções intradérmicas de AlloStim® criam um título dominante de células de memória Th1 / CTL alo-específicas em circulação, substituindo o domínio de células de memória exauridas do sistema imunológico envelhecido. | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| 7 | Genexine, Inc. | | | |
|---------------------------------------|--|------------|---------------|---------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Genexine, Inc., Binex, GenNBio, KAIST, POSTECH | | | |
| País | Coreia do Sul | | | |
| Nome da vacina | GX-19 | | | |
| Plataforma tecnológica | Ácido Nucleico (DNA) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/IIa | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04445389 | Fase I/IIa | Coreia do Sul | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo de fase I/IIa (NCT04445389) refere-se a um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina, administrada por via intramuscular, em regime de 2 doses, com intervalo de 28 dias entre as doses, em pessoas com idade entre 18 e 50 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 17/06/2020, com amostra estimada de 210 participantes na Coreia do Sul. | | | |
| Publicações | Em 10/10/2020 foi disponibilizado em formato <i>preprint</i> um manuscrito com os resultados de um estudo pré-clínico que avaliou a vacina GX-19 em modelo murino e primatas não-humanos. Os autores reportam que em camundongos, a imunização com GX-19 desencadeou não apenas respostas de anticorpos sistêmicos e pulmonares específicos de S, mas também respostas de células T influenciadas por Th1 de uma maneira dose-dependente. Os primatas não humanos vacinados com GX-19 exibiram uma rápida produção de anticorpos neutralizantes, bem como respostas de células T CD4 + e CD8 + multifuncionais. Ademais, quando desafiados 10 semanas após a última vacinação com GX-19, eles não desenvolveram febre e reduziram as cargas virais em comparação com primatas não vacinados ³⁰² . | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| 8 | AnGes, Inc. | | | |
|---------------------------------------|---|-----------|-------|---------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | AnGes, Inc., Osaka University, Cytiva, Brickell Biotech | | | |
| País | Japão | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | AG0301-Covid19 | | | |
| Plataforma tecnológica | Ácido Nucleico (DNA) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04463472 | Fase I/II | Japão | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | Trata-se de um estudo de fase I/II, de centro único, registrado sob o código NCT04463472, não randomizado, aberto e não controlado para avaliar a segurança e imunogenicidade em 30 voluntários com a administração de duas doses por via intramuscular, com intervalo de duas semanas, nos dois grupos de dose (1mg - baixa dose/ 2mg – alta dose) de AG0301-Covid19. Em cada grupo de dose (de baixa e alta) estima-se inclusão de 15 voluntários com 20 a 65 anos. O estudo está sendo realizado no Japão e iniciou em 29/06/2020. | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| 9 | Zydus Cadila Cadila Healthcare Ltd. | | | |
|---------------------------------------|--|-----------|-------|-------------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Zydus Cadila Cadila Healthcare Ltd., The Department of Biotechnology Government of India | | | |
| País | Índia | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | Novel Corona Virus-2019-nCov; ZyCov-D | | | |
| Plataforma tecnológica | Ácido Nucleico (DNA) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | CTRI 2020/07/026352 | Fase I/II | Índia | 2 a 3 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>Trata-se de estudo clínico de fase I/II, randomizado, adaptativo, registrado sob o número CTRI 2020/07/026352 para avaliar a segurança e imunogenicidade da vacina ZyCoV-D administrada por via intradérmica, com um esquema de três doses no grupo intervenção (D0, D28 e D56) e uma única dose no grupo placebo (D0) e com previsão de inclusão neste estudo de 1048 voluntários saudáveis, com idade entre 18 e 55 anos. O estudo está sendo realizado na Índia e iniciou em 13/07/2020.</p> <p><u>Outras informações:</u></p> <p>Em 15/07/2020, o desenvolvedor primário da vacina informa que o recrutamento deste estudo foi iniciado neste dia. A candidata à vacina ZyCoV-D foi considerada segura, imunogênica e bem tolerada nos estudos de toxicidade pré-clínica, induzindo um alto nível de anticorpos neutralizantes em estudos em modelo animal³⁰³.</p> <p>Em 05/08/2020 a empresa anuncia, por meio de comunicado <i>press release</i>, que sua vacina, ZyCoV-D foi considerada segura e bem tolerada no ensaio clínico de Fase I³⁰⁴.</p> | | | |
| Publicações | Informação não encontrada. | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada. | | | |

| 10 | Kentucky BioProcessing, Inc. | | | |
|---------------------------------------|--|-----------|-----|---------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Kentucky BioProcessing, Inc., British American Tobacco | | | |
| País | EUA | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | KBP-201 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em subunidade proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04473690 | Fase I/II | EUA | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>Trata-se de um estudo de grupo paralelo de fase I/II, cego, randomizado, controlado por placebo, registrado sob o número NCT04473690 para avaliar a segurança e imunogenicidade da vacina KBP-Covid-19 em 180 adultos de dois grupos de idade, parte A (18 a 49 anos) e parte B (50 a 70 anos), saudáveis, soronegativos e que poderão ser alocados no grupo de intervenção ou no grupo de placebo. Serão randomizados 90</p> | | | |

| | |
|---------------------------|---|
| | participantes da parte A e 90 participantes da parte B que serão alocados primeiramente no grupo de baixa dose ou placebo e aqueles que estão no grupo intervenção de dose baixa seguirão para o grupo de dose alta, após a avaliação de segurança dos dados do grupo da dose baixa. Serão administradas as duas doses de KBP-Covid-19 por via intramuscular e com o intervalo de 22 dias. O estudo está sendo realizado nos EUA e o recrutamento está programado para iniciar em 14/11/2020. A data prevista de início do estudo foi atualizada para 20/12/2020. |
| Publicações | Informação não encontrada |
| Outras informações | A vacina foi desenvolvida usando a tecnologia à base de plantas de rápido crescimento. Esta abordagem tem uma série de vantagens possíveis, incluindo a produção rápida dos ingredientes ativos da vacina, cerca de 6 semanas, quando comparada aos métodos convencionais, que necessita de vários meses. A candidata à vacina também tem o potencial de ser estável à temperatura ambiente. Se a candidata à vacina for bem-sucedida, a velocidade de produção dos ingredientes ativos tem o potencial de reduzir o tempo entre a identificação de novos vírus e cepas, bem como o desenvolvimento e distribuição da vacina ³⁰⁵ . |

| | | | | |
|---------------------------------------|---|-----------|--------|---------|
| 11 | Federal Budgetary Research Institution State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector" (FBRI SRC VB VECTOR) | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Federal Budgetary Research Institution State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector" (FBRI SRC VB VECTOR) | | | |
| País | Rússia | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | EpiVacCorona | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em subunidade proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04527575 | Fase I/II | Rússia | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | Trata-se de um estudo simples cego, controlado por placebo, randomizado que avalia a segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina EpiVacCorona em 100 voluntários com idade entre 18-60 anos (fase I-II). Os voluntários poderão ser alocados em um dos três grupos; grupo 1 composto por 14 voluntários e no grupo 2 com 43 voluntários, em ambos serão administradas duas doses EpiVacCorona, por via intramuscular, com um intervalo de 21 dias. O grupo 3 será o comparador placebo em que serão administradas duas doses de soro fisiológico por via intramuscular e será composto por 43 voluntários. O estudo de fase I é aberto e recrutará 14 homens e mulheres entre 18 e 30 anos de idade. O estudo de fase II é randomizado, cego e controlado por placebo, no qual se planeja recrutar 86 voluntários (entre homens e mulheres) com idade entre 18 e 60 anos. Ambos acontecem na Rússia e iniciaram em 27/07/2020. | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | A Rússia planeja iniciar testes em um grande número da população da segunda vacina contra o coronavírus, EpiVacCorona. Essa vacina está sendo desenvolvida pelo <i>Vector Institute</i> da Sibéria e foi autorizada este mês a realizar testes em 150 voluntários com mais de 60 anos e 3.000 voluntários com mais de 18 anos ³⁰⁶ . | | | |

| 12 | <u>Instituto Finlay de Vacunas</u> | | | |
|---------------------------------------|--|-----------|------|--------------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Instituto Finlay de Vacunas | | | |
| País | Cuba | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | FINLAY-FR-1; FINLAY-FR-1A | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em subunidade proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | RPCEC00000332 | Fase I/II | Cuba | 2 doses |
| | RPCEC00000338 | Fase I | Cuba | 2 ou 3 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>Trata-se de ensaio clínico randomizado de fase I/II, registrado sob o número RPCEC00000332, cego, com o objetivo de avaliar a segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina candidata FINLAY-FR-1 contra SARS-CoV-2, administrada por via intramuscular em duas doses em 676 voluntários saudáveis com idade entre 19 e 80 anos. Estudo será realizado em Cuba e estima recrutar 676 voluntários saudáveis.</p> <p>O ensaio clínico randomizado de fase I, registrado sob o número RPCEC00000338, caracteriza-se como duplo-cego, com o objetivo de avaliar a segurança, reatogenicidade e imunogenicidade das vacinas candidatas FINLAY-FR-1 e FINLAY-FR-1A, administradas por via intramuscular, em esquema de 2 doses (FINLAY-FR-1) ou 3 doses (FINLAY-FR-1A), em voluntários saudáveis com idade entre 19 e 59 anos. O estudo tem amostra estimada de 60 participantes, em Cuba.</p> <p><u>Outras informações:</u> Em 26/08/2020, o Instituto Finlay informou que o recrutamento dos 40 participantes do ensaio de Fase I estava concluído e que os participantes passavam bem após 48 horas da administração³⁰⁷.</p> | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| 13 | <u>Serum Institute of India</u> | | | |
|---------------------------------------|---|-----------|-----------|---------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Serum Institute of India, Accelagen, SpyBiotech | | | |
| País | Índia | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | RBD SARS-CoV-2 HBsAg VLP vaccine | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina de partículas semelhantes a vírus (VLP) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | ACTRN12620000817943 | Fase I/II | Austrália | 2 doses |
| | ACTRN12620001308987 | Fase I/II | Austrália | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo de fase I/II (ACTRN12620000817943) refere-se a um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, para avaliar segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina, administrada por via intramuscular em regime de 2 doses (0 e 28 dias), em adultos saudáveis entre 18 e 79 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 22/08/2020, com amostra estimada de 280 participantes na Austrália.</p> <p>O estudo de fase I/II, registrado sob o código ACTRN12620001308987, caracteriza-se como ensaio clínico randomizado, cego, controlado por</p> | | | |

| | |
|---------------------------|--|
| | placebo, com o objetivo de avaliar segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina candidata, administrada em duas concentrações, 2mcg e 5 mcg, por via intramuscular, em esquema de duas doses (D0 e D28). Na fase I estão incluídos adultos saudáveis com idades entre 18-45, enquanto na fase II estão adultos saudáveis com idade entre 18 e 79 anos. O estudo previa o início do recrutamento em 09/12/2020, com amostra estimada de 255 participantes na Austrália. |
| Publicações | Informação não encontrada |
| Outras informações | Informação não encontrada |

| 14 | Sanofi Pasteur | | | |
|---------------------------------------|--|-----------|----------------|-------------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Sanofi Pasteur, GlaxoSmithKline (GSK), Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA) | | | |
| País | França | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | Informação não encontrada | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em subunidade proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04537208 | Fase I/II | Estados Unidos | 1 e 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo de fase I/II (NCT04537208) refere-se a um ensaio clínico randomizado, quadruplo-cego, controlado por placebo, para avaliar imunogenicidade e segurança da vacina, administrada por via intramuscular, em esquema de 1 e 2 doses (0 e 21 dias), em adultos maiores de 18 anos. O recrutamento iniciado em 03/09/2020, com amostra estimada de 440 participantes nos Estados Unidos. | | | |
| Publicações | Em 14/10/2020, foi disponibilizado em formato <i>preprint</i> ³⁰⁸ um manuscrito com os resultados de um estudo pré-clínico realizado com modelo animal de camundongos e de primatas não humanos. Os inúmeros construtos de mRNA que expressam várias conformações estruturais da proteína S, incluindo tipo selvagem (WT), um pré-fusão mutante estabilizado (2P), um mutante do local de clivagem da furina (GSAS) e uma forma mutante dupla (2P / GSAS), foram testadas em um modelo animal pré-clínico quanto à sua capacidade de induzir anticorpos neutralizantes (nAbs). O candidato principal 2P / GSAS foi avaliado em estudos de variação de dose em camundongos e macacos <i>Cynomolgus</i> . A formulação da vacina 2P / GSAS foi a selecionada e designada MRT5500, que eliciu anticorpos neutralizantes (nAbs) potentes que foram mensurados em dois tipos de ensaios de neutralização. Em camundongos, quatro diferentes concentrações de doses foram avaliadas; 0 µg, 2 µg, 1 µg, 5 µg e 10 µg por dose, usando um esquema de vacinação de duas doses, administradas com três semanas de intervalo. A candidata MRT5500 induziu concentrações de anticorpos de ligação dependentes de dose e anticorpos neutralizantes específicos para a proteína <i>spike</i> do SARS-CoV-2. Ocorreu 100% de soroconversão observada em todas as concentrações de dose após administração de | | | |

| | |
|----------------------------------|---|
| | <p>uma única dose, e um novo aumento nos títulos foi observado após uma segunda administração de dose. Títulos de anticorpos neutralizantes foram observados em todas as concentrações de dose após receber o regime de administração de duas doses. Nos grupos de dose mais alta (5 µg e 10 µg), os títulos foram detectados após uma administração de MRT5500 e foram mais pronunciados após a segunda administração. Em primatas não humanos (NHPs), três concentrações de dose foram avaliadas; 15 µg, 45 µg e 135 µg por dose, usando um esquema de vacinação de duas administrações, com três semanas de intervalo. A potência do MRT5500 foi avaliada por dois tipos de ensaios de neutralização: neutralização de pseudovírus e micro-neutralização. Após a primeira administração, a maioria dos NHPs desenvolveu anticorpos neutralizantes reativos à proteína <i>spike</i> do SARS-CoV-2 e esses títulos de anticorpos foram ainda maiores após a segunda administração com 100% dos NHPs, atingindo concentrações significativamente mais elevadas que as concentrações de soros convalescentes humanos no dia 35. Além disso, foi demonstrado que camundongos imunizados com MRT5500 e primatas não humanos exibiram uma resposta de células T polarizada por Th1 contra SARS-CoV-2. Um dos principais achados deste estudo é o potencial da candidata à vacina MRT5500 em induzir anticorpos neutralizantes contra SARS-CoV-2. Portanto, os dados apresentados posicionam MRT5500 como uma candidata à vacina viável para a fase clínica de desenvolvimento.</p> |
| <p>Outras informações</p> | <p>O governo americano pagará à Sanofi e à GSK até US \$ 2,1 bilhões para acelerar o desenvolvimento clínico e a fabricação de sua candidata à vacina. A Sanofi espera iniciar o estudo fase III até o final de 2020. Paralelamente, a Sanofi e a GSK estão direcionando a atenção na produção do antígeno e adjuvante com estimativa de produzir 1 bilhão de doses por ano³⁰⁹.</p> <p>Em 18/09/2020, a Sanofi e a GSK finalizam acordo de compra antecipada com a Comissão Europeia (CE) para o fornecimento de até 300 milhões de doses da vacina Covid-19, quando aprovada pelos órgãos regulatórios competentes. A UE fornecerá financiamento inicial para apoiar o aumento das capacidades de fabricação da Sanofi e GSK em solo europeu. O antígeno e as doses finais da vacina serão fabricados em países europeus, alavancando as unidades industriais da Sanofi e GSK na Bélgica, Itália, Alemanha e França³¹⁰.</p> <p>Em 22/09/2020, a Sanofi e a GSK assinam acordo com o Governo do Canadá para o fornecimento de até 72 milhões de doses da vacina Covid-19 com adjuvante, a partir de 2021³¹¹.</p> <p>Em 28/10/2020, a Sanofi e a GSK assinam Declaração de Intenções com a Gavi para apoiar o COVAX Facility com 200 milhões de doses de vacina³¹².</p> <p>Em 11/12/2020, a Sanofi e GSK anunciam um atraso em seu programa de vacina Covid-19 com o objetivo de melhorar a resposta imunológica em idosos. Os resultados provisórios do estudo de fase 1/2 mostraram uma resposta imunológica comparável aos pacientes que se recuperaram de Covid-19 em adultos com idade entre 18 e 49 anos, mas uma resposta imunológica baixa em adultos mais velhos, provavelmente devido a uma concentração insuficiente do antígeno³¹³.</p> <p><u>Participação em iniciativa global de fomento:</u></p> |

| | |
|--|---|
| | Esta é uma das vacinas contempladas pelo “ <i>Operation Warp Speed</i> ” (OWS). |
|--|---|

| 15 | Merck Sharp & Dohme Corp | | | |
|---------------------------------------|--|-----------|-----------------------------------|-------------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Merck Sharp & Dohme Corp, Batavia Biosciences, IAVI | | | |
| País | Estados Unidos | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | V-591 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em vetor viral replicante | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04498247 | Fase I/II | Estados Unidos, Áustria e Bélgica | 1 e 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo de fase I/II (NCT04498247) refere-se a um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina, administrada por via intramuscular, em esquema de 1 e 2 doses (0, 56 ou 168 dias), em adultos maiores de 18 anos. <u>Outras informações:</u> O recrutamento iniciou em 24/08/2020, com amostra estimada de 260 participantes nos Estados Unidos, Áustria e Bélgica ³¹⁴ . | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | <u>Participação em iniciativa global de fomento:</u> Esta é uma das vacinas contempladas pelo “ <i>Operation Warp Speed</i> ”(OWS). | | | |

| 16 | Israel Institute for Biological Research (IIBR) | | | |
|---------------------------------------|--|-----------|--------|-------------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Israel Institute for Biological Research (IIBR) | | | |
| País | Israel | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | IIBR-100 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em vetor viral não replicante | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04608305 | Fase I/II | Israel | 1 e 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo de fase I/II (NCT04608305) refere-se a um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, controlado por placebo, para avaliar a segurança, imunogenicidade e eficácia potencial da vacina IIBR-100. A fase I refere-se a estudo de escalonamento de dose para avaliar a segurança da vacina, onde indivíduos (18-55 anos de idade) serão alocados aleatoriamente para receber uma única administração de IIBR-100 em dose baixa, média ou alta ou solução salina (placebo), ou duas administrações de IIBR-100 em dose baixa, ou solução salina, com 28 dias de intervalo. A fase II avaliará a segurança, a imunogenicidade e as taxas de soroconversão dos títulos de anticorpos neutralizantes para SARS-CoV-2, em indivíduos (18-85 anos de idade) alocados | | | |

| | |
|---------------------------|--|
| | aleatoriamente para receber uma única administração de IIBR-100 em dose baixa, média ou alta ou solução salina, ou duas administrações de IIBR-100 em dose baixa (reforço inicial) ou solução salina, com 28 dias de intervalo. O recrutamento iniciou em 28/10/2020, com amostra estimada de 1.040 participantes em Israel. |
| Publicações | Informação não encontrada |
| Outras informações | Informação não encontrada |

| 17 | Biological E. Ltd. | | | |
|---------------------------------------|--|-----------|-------|-------------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Biological E. Ltd./ Dynavax Technologies Corporation (Dynavax) e Baylor College of Medicine | | | |
| País | Índia | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | N/A | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em subunidade proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | CTRI/2020/11/029032 | Fase I/II | Índia | 1 e 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo clínico de fase I/II, registrado sob o código CTRI/2020/11/029032, refere-se a um ensaio clínico randomizado, aberto e paralelo, que tem como objetivo avaliar a segurança, tolerabilidade, reatogenicidade e imunogenicidade de 4 formulações da vacina de subunidade proteica adjuvada (RBD) com CpG 1018 (Dinavax) e alúmen, administradas por via intramuscular em voluntários adultos de ambos os sexos, entre 18-55 anos de idade na Fase I e 18-65 anos de idade na fase II. Com base nas considerações gerais de segurança e imunogenicidade, uma das 4 formulações da vacina seguirá para as próximas fases de investigação clínica. O recrutamento iniciou em 16/11/2020, com amostra estimada de 360 participantes na Índia. | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Em 29/12/2020 a empresa anuncia, em sua página web, uma colaboração firmada com o Coalition for Epidemic Preparedness Innovations and Biological (CEPI), que contribuirá com até U\$ 5 milhões, inicialmente, destinado para o escalonamento do processo fabril da vacina ³¹⁵ . <u>Participação em iniciativa global de acesso:</u> Esta vacina faz parte do portfólio da iniciativa COVAX Facility. | | | |

| 18 | West China Hospital of Sichuan University | | | |
|--------------------------------------|--|--|--|--|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | West China Hospital of Sichuan University, Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention (CDC), Zhejiang University | | | |
| País | China | | | |
| Nome da vacina | Sf9 Cell | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em subunidade proteica | | | |

| | | | | |
|---------------------------------------|---|---------|-------|--------------|
| Fase de desenvolvimento | Fase II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | ChiCTR2000039994 NCT04640402 | Fase II | China | 2 ou 3 doses |
| | NCT04530656 | Fase I | China | 2 ou 3 doses |
| | ChiCTR2000037518 | Fase I | China | 2 ou 3 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo fase II, registrado sob os códigos NCT04640402 e ChiCTR2000039994, refere-se a um ensaio clínico unicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a imunogenicidade e segurança da vacina Covid-19 recombinante (células Sf9) em adultos saudáveis (com idades entre 18-60 e 60-85 anos). Divididos em 8 grupos, os participantes serão submetidos a dois esquemas de imunização (0, 21 dias e 0, 14, 28 dias), duas doses (20µg / 0,5ml, 40µg / 1,0ml) e duas faixas etárias (adultos e idosos). O estudo iniciou o recrutamento em 17/11/2020, com amostra estimada de 960 participantes na China.</p> <p>O estudo fase I, registrado sob os códigos NCT04530656 e CTR2000037518, refere-se a ensaio randomizado, cego, com o objetivo de avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina candidata Sf9 Cell, em 168 voluntários saudáveis, com 18 anos ou mais de idade, na China. O estudo previsto para 28/08/2020 não foi iniciado.</p> | | | |
| Publicações | <p>Em 29/07/2020, foi publicado um artigo, no periódico <i>Nature</i>³¹⁶, com os resultados de um ensaio pré-clínico de uma vacina recombinante, que compreende os resíduos 319-545 S-RBD (domínio de ligação presente na proteína S) que são capazes de induzir uma forte resposta de anticorpo funcional em camundongos, coelhos e primatas não humanos (macaca <i>mulatta</i>) quando imunizados em 7 ou em 14 dias após uma dose única injeção. Nos soros dos animais imunizados foi possível observar que houve um bloqueio na ligação de RBD ao receptor de angiotensina 2, que está expresso na superfície celular, impedindo a infecção pelo pseudovírus SARS-CoV-2 e SARS-CoV-2 vivo <i>in vitro</i>. É importante ressaltar que a vacinação também forneceu proteção em primatas não humanos contra o desafio de SARS-CoV-2 <i>in vivo</i>. Os anticorpos específicos para RBD elevados também foram encontrados no soro de pacientes com Covid-19. Várias vias imunológicas e linfócitos T CD4+ foram implicados na indução da resposta de anticorpos à vacina. Dentre outros achados deste estudo estão: que os anticorpos compartilharam epítomos de ligação comuns aos encontrados em pacientes infectados; que há uma forte atividade neutralizante viral associado a uma boa resposta humoral; que uma vacina com adjuvantes simples, como Alum, podem aumentar ainda mais a resposta imunológica; que mesmo em regime de dose única da vacina já é possível gerar um excelente nível de atividade de neutralização viral; que a vacina pode proteger não humanos primatas do desafio vivo de SARS-CoV-2. Essas descobertas destacam a importância do domínio S-RBD (domínio de ligação ao receptor) no desenho da vacina SARS-CoV-2 e fornece a justificativa para o desenvolvimento de uma vacina protetora, por meio da indução de anticorpos contra o domínio RBD.</p> | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| 19 | Valneva | | | |
|---------------------------------------|---|-----------|-------------|---------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Valneva; National Institute for Health Research, United Kingdom; Dynavax | | | |
| País | Reino Unido | | | |
| Nome da vacina | VLA2001 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vírus inativado | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04671017 ISRCTN82411169 | Fase I/II | Reino Unido | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo de fase I/II, registrado sob os códigos NCT04671017 e ISRCTN82411169, é composto por duas partes: na fase I, trata-se de ensaio aberto, multicêntrico, de escalonamento de dose; na fase IIa, trata-se de ensaio clínico, randomizado, para avaliar segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina em adultos saudáveis com idades entre 18-55 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 16/12/2020, com amostra estimada de 150 participantes no Reino Unido. | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Em 16/12/2020 a empresa anuncia, via press release, o início de um estudo clínico de Fase 1/2 para sua vacina Covid-19 inativada com adjuvante, VLA2001 ³¹⁷ . | | | |

| 20 | GeneOne Life Science, Inc. | | | |
|---------------------------------------|--|------------|---------------|---------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | GeneOne Life Science, Inc. | | | |
| País | Coreia do Sul | | | |
| Nome da vacina | GLS-5310 | | | |
| Plataforma tecnológica | Ácido nucleico (DNA) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04673149 | Fase I/IIa | Coreia do Sul | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo de fase I/IIa, registrado sob o código NCT04673149, é composto por duas partes e objetiva avaliar segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina em adultos saudáveis com idades entre 19-65 anos. Na fase I, trata-se de ensaio aberto, de escalonamento de dose, para avaliar duas concentrações de dose da vacina, administrada em intervalos de 8 ou 12 semanas; na fase IIa, trata-se de ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. O estudo iniciou o recrutamento em 23/12/2020, com amostra estimada de 345 participantes no Reino Unido. | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| 21 | Cellid | | | |
|---------------------------------------|---|------------|---------------|--------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Cellid Co., Ltd. | | | |
| País | Coreia do Sul | | | |
| Nome da vacina | AdCLD-CoV19 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vetor viral replicante | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/IIa | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04666012 | Fase I/IIa | Coreia do Sul | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo de fase I/IIa, registrado sob o código NCT04666012, refere-se a um composto por duas partes: na fase I, trata-se de ensaio aberto de escalonamento de dose, centro único, para avaliar a segurança da vacina em adultos saudáveis com idades entre 19-64 anos; na fase IIa, trata-se de ensaio aberto, randomizado, para avaliar imunogenicidade e segurança da vacina em adultos saudáveis com idades entre 19-64 anos. O estudo estima iniciar o recrutamento em janeiro/2021, com amostra estimada de 150 participantes na Coreia do Sul. | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Em 07/12/2020 a empresa anuncia que recebeu, do Ministério de Segurança de Alimentos e Medicamentos, da Coreia, a aprovação para a condução de um ensaio clínico de fase I/II para confirmar a estabilidade e imunogenicidade da vacina Corona 19 (AdCLD-CoV19) em voluntários adultos saudáveis ³¹⁸ . Em 16/12/2020 a empresa anuncia, via press release, que os testes pré-clínicos realizados em primatas demonstraram efeito protetor, impedindo a infecção viral nesses animais, além de induzir produção de anticorpos neutralizantes e resposta imune celular, após administração de uma dose única da vacina ³¹⁹ . | | | |

| 22 | Akston Biosciences Corporation; University Medical Center Groningen | | | |
|---------------------------------------|---|-----------|---------|--------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Akston Biosciences Corporation; University Medical Center Groningen | | | |
| País | Estados Unidos e Holanda | | | |
| Nome da vacina | AKS-452 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em subunidade proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04681092 | Fase I/II | Holanda | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo de fase I/II, registrado sob o código NCT04681092, refere-se a ensaio aberto, centro único, com escalonamento de dose, para avaliar segurança e tolerabilidade (fase I) e segurança e eficácia. A vacina será administrada em dose única, por via intramuscular ou subcutânea, em adultos saudáveis com idades entre 18 e 55 anos. O estudo estima iniciar o recrutamento em 18/01/2021, com amostra estimada de 130 participantes na Holanda. | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |

| | |
|---------------------------|--|
| Outras informações | Em 01/09/2020 a empresa TRACER Europe BV anuncia que apoiará a Akston nos testes clínicos de Fase I, na Holanda ³²⁰ . |
|---------------------------|--|

| 23 | Center for Genetic Engineering and Biotechnology (CIGB) | | | |
|---------------------------------------|--|-----------|------|---------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Center for Genetic Engineering and Biotechnology (CIGB) | | | |
| País | Cuba | | | |
| Nome da vacina | CIGB-669 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em subunidade proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | RPCEC00000345 | Fase I/II | Cuba | 3 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo de fase I/II, registrado sob o código RPCEC00000345, refere-se a ensaio clínico randomizado, com grupos paralelos, para avaliar segurança e imunogenicidade de duas vacinas candidatas CIGB-669 e CIGB-66, administradas por via intranasal e intramuscular, respectivamente, em dois esquemas de 3 doses (D0, D14 e D28 ou D0, D28 e D56), em adultos saudáveis com idade entre 19 e 54 anos. O estudo previsto com 88 participantes em Cuba não foi iniciado. | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| 24 | Center for Genetic Engineering and Biotechnology (CIGB) | | | |
|---------------------------------------|---|-----------|------|---------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Center for Genetic Engineering and Biotechnology (CIGB) | | | |
| País | Cuba | | | |
| Nome da vacina | CIGB-66 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em subunidade proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | RPCEC00000346 | Fase I/II | Cuba | 3 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo de fase I/II, registrado sob o código RPCEC00000346, refere-se a ensaio clínico randomizado, com grupos paralelos, para avaliar segurança e imunogenicidade da vacina candidata CIGB-66, em duas concentrações diferentes (25 mcg e 50 mcg), administrada por via intramuscular, em dois esquemas de 3 doses (D0, D14 e D28 ou D0, D28 e D56), em adultos saudáveis com idade entre 19 e 54 anos. O estudo previa o início do recrutamento em 07/12/2020, com amostra estimada de 132 participantes em Cuba. | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

Vacinas em estágio de desenvolvimento clínico – fase I

| 1 | <u>Imperial College London</u> | | | |
|---------------------------------------|---|--------|-------------|--------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Imperial College London, VacEquity Global Health (VGH) | | | |
| País | Reino Unido | | | |
| Nome da vacina | saRNA/COVAC-1 | | | |
| Plataforma tecnológica | Ácido Nucleico (RNA) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | ISRCTN17072692 EudraCT2020-001646-20 | Fase I | Reino Unido | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I, registrados sob os códigos ISRCTN17072692/ EudraCT2020-001646-20, referem-se a ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, para avaliar a segurança da vacina candidata COVAC-1, em 320 voluntários saudáveis, com idades entre 18 e 45 (para aumento e avaliação da dose) e 18-75 anos (para avaliação de segurança expandida), no Reino Unido. O recrutamento foi iniciado em 16/06/2020. | | | |
| Publicações | Em 09/07/2020 foi publicado um artigo, no periódico ³²¹ <i>Nature</i> , com os resultados de um estudo pré-clínico de uma candidata à vacina com um RNA auto amplificador, que codifica a proteína <i>spike</i> SARS-CoV-2 encapsulada dentro de uma nanopartícula lipídica (LNP) como vacina. Estudos anteriores com MERS e SARS elucidaram a necessidade de estabilizar proteínas <i>spike</i> do coronavírus em sua conformação pré-fusão, a fim de servir como imunógeno da vacina. Derivado de um genoma de alfavírus, o RNA auto amplificador (saRNA) codifica a replicase alfaviral e um gene de interesse (GOI), que permite a replicação do RNA quando no citoplasma. O saRNA encapsulado em nanopartículas lipídicas (LNP) é uma plataforma altamente relevante para a produção de vacinas no contexto de uma pandemia global, pois é possível codificar qualquer antígeno de interesse e requer uma dose mínima em comparação ao RNA mensageiro (mRNA). O primeiro RNA terapêutico, formulado no LNP, foi aprovado em 2018 e estabeleceu o precedente para a segurança clínica do RNA formulado pelo LNP. Neste estudo, comparou-se a imunogenicidade do saRNA que codifica a proteína <i>spike</i> do SARS-CoV-2 estabilizada com pré-fusão encapsulada em LNP em camundongos em fase pré-clínica à resposta imune gerada por uma infecção natural em pacientes com Covid-19 recuperados. Foram caracterizadas ambas as respostas: humoral e celular, bem como a capacidade de neutralização de um vírus pseudotipado e do tipo selvagem SARS-CoV-2. Sobre os resultados na produção de anticorpos Th-1 contra SARS-CoV-2: todos os camundongos vacinados com saRNA LNP, mesmo o grupo de 0,01 µg, apresentaram maiores quantidades de IgG específica para SARS-CoV-2 em comparação com os pacientes que se recuperaram da Covid-19. É importante ressaltar que as imunizações de pDNA e saRNA LNP induziram uma resposta influenciada por Th1 em camundongos. Sobre os resultados na produção de anticorpos | | | |

| | |
|---------------------------|--|
| | <p>neutralizantes de pseudo e o tipo selvagem de SARS-CoV-2: tanto os camundongos quanto os pacientes têm correlações positivas entre o nível de anticorpos e a neutralização viral, com $R^2 = 0,88$ e $0,87$ e $p < 0,0001$ e $= 0,0007$ (regressão linear), respectivamente, indicando que altos títulos de anticorpos permitem uma neutralização viral mais eficiente. Nenhum aprimoramento dependente de anticorpo (ADE) foi observado. Respostas celulares e de citocinas ao saRNA LNP SARS-CoV-2: observou-se altas respostas celulares, como caracterizado pela produção de IFN-γ, após re-estimulação com peptídeos SARS-CoV-2. Desta forma, os dados fornecem informações sobre o desenho da vacina e a avaliação da imunogenicidade para permitir uma rápida tradução para a fase clínica.</p> |
| Outras informações | <p>Estabelecido apoio da <i>Morningside Ventures</i>, a <i>VacEquity Global Health</i> (VGH) é uma iniciativa que dispensará <i>royalties</i> e cobrará apenas o preço de custo da vacina candidata do <i>Imperial College</i> no Reino Unido e em países de baixa renda, a fim de acelerar a distribuição global e apoiar novas pesquisas³²².</p> <p>Em 18/12/2020, a Enesi Pharma, uma empresa de biotecnologia inglesa, anuncia colaboração com o Imperial College London, para desenvolver uma vacina de RNA estável em temperatura ambiente e até 40 ° Celsius³²³.</p> |

| | | | | |
|---------------------------------------|--|--------|-----------|--------|
| 2 | <u>Symvivo Corporation</u> | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Symvivo Corporation, Nucleus Networks, Janssen Biotech, Inc. | | | |
| País | Canadá | | | |
| Nome da vacina | bacTRL-Spike | | | |
| Plataforma tecnológica | Ácido Nucleico (DNA) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04334980 | Fase I | Austrália | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo fase I, registrado sob o código NCT04334980, refere-se a ensaio clínico randomizado, cego para o observador e controlado por placebo, para avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina candidata bacTRL-Spike, administrada por via oral, em 12 voluntários saudáveis, com 18 anos ou mais de idade, na Austrália.</p> <p><u>Outras informações:</u> Em 02/11/2020 a empresa anuncia o início do estudo clínico de fase I³²⁴.</p> | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | <p>Em 20/10/2020, a empresa anuncia que está recebendo serviços de consultoria e financiamento no valor de até US\$ 2,8 milhões do governo canadense, por meio do Programa de Assistência à Pesquisa Industrial do <i>National Research Council</i> (NRC IRAP) para apoiar o avanço clínico da bacTRL- Spike™, a vacina de DNA oral, estável à temperatura ambiente, da empresa³²⁵.</p> <p>Em 24/11/2020, anuncia acordo com a Janssen Biotech, Inc. para pesquisar, desenvolver e comercializar novos candidatos biológicos baseados na tecnologia de plataforma bacTRL™ da Symvivo³²⁶.</p> | | | |

| | | | | |
|---------------------------------------|--|---------|-------|--------|
| 3 | <u>Academy of Military Medicine Academy of Military Science of the Chinese People's Liberation Army (PLA)</u> | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Academy of Military Medicine, Academy of Military Science of the Chinese People's Liberation Army (PLA), Walvax Biotechnology, Suzhou Abogen Biosciences | | | |
| País | China | | | |
| Nome da vacina | ARCoV | | | |
| Plataforma tecnológica | Ácido Nucleico (RNA) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase Ib | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | ChiCTR2000034112 | Fase I | China | 1 dose |
| | ChiCTR2000039212 | Fase Ib | China | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo fase I (ChiCTR2000034112), refere-se a ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, para avaliar segurança, tolerabilidade e imunogenicidade, com escalonamento de doses, da vacina candidata ARCoV, em 56 voluntários saudáveis, com idade entre 18 e 80 anos, na China. O estudo previsto para iniciar em 25/06/2020 não foi iniciado.</p> <p>O estudo fase Ib (ChiCTR2000039212), refere-se a ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, para avaliar segurança, tolerabilidade e imunogenicidade preliminar, com escalonamento de doses, da vacina candidata ARCoV, em 120 voluntários saudáveis, com idade entre 18 e 59 anos, na China. O estudo não iniciou o recrutamento, que estava previsto para 28/10/2020.</p> | | | |
| Publicações | <p>Em 23/07/2020, foi publicado um artigo, no periódico <i>Cell</i>³²⁷, com os resultados de um ensaio pré-clínico, <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>, do desenvolvimento de um mRNA encapsulado em nanopartículas lipídicas (mRNA-LNP) que codifica o domínio de ligação ao receptor (RBD) do SARS-CoV-2 como um candidato à vacina, a qual recebeu o nome de ARCoV. A proteína RBD, expressa a partir do mRNA, reteve alta afinidade para ECA2 humana recombinante e inibiu funcionalmente a entrada de um pseudovírus que expressa a proteína SARS-CoV-2 S em células Huh7. Em seguida, os autores avaliaram a capacidade de entrega <i>in vivo</i> da ARCoV em camundongos. Os resultados do ensaio indicaram que a expressão do RBD SARS-CoV-2 foi detectada em amostras de músculo de camundongos inoculados com ARCoV, que estavam, principalmente, com monócitos positivos para CD11b, bem como macrófagos positivos para CD163 e células dendríticas positivas para CD103. Como esperado, nenhuma expressão de RBD foi observada no tecido muscular de camundongos tratados com placebo-LNP. Ademais, a expressão do RBD SARS-CoV-2 foi abundante no fígado dos camundongos imunizados. Os resultados também mostraram que uma única imunização com ARCoV (2 e 30 ug) induziu a produção de anticorpos IgG específicos para RBD SARS-CoV-2. Notavelmente, uma segunda imunização com 2 ou 10 ug de ARCoV resultou na rápida elevação da IgG e anticorpos neutralizantes em camundongos, enquanto nenhum IgG específico para SARS-CoV-2 e anticorpos neutralizantes foram detectados no soro de camundongos vacinados com LNPs vazios. Como esperado, os soros de todos os camundongos vacinados mostraram uma capacidade neutralizante semelhante contra três cepas epidêmicas de SARS-CoV-2. Além disso,</p> | | | |

| | |
|---------------------------|--|
| | <p>todos os camundongos vacinados com 30 mg de ARCoV mostraram níveis reduzidos de RNAs virais nos pulmões e nenhum RNA viral detectável na traqueia. Em seguida, a imunogenicidade da vacina foi avaliada em macacos cynomolgus (macaca <i>fascicularis</i>). Dois grupos (n = 10/grupo) foram imunizados com 100 ou 1.000 ug de ARCoV via i.m. e reforçada com a mesma dose 14 dias após a imunização inicial. O mesmo número de macacos (n = 10) foi vacinado com PBS (tampão) como placebo. Os anticorpos IgG específicos para SARS-CoV-2 foram prontamente induzidos no dia 14 após a imunização inicial, e a imunização de reforço resultou em um aumento notável nos títulos de IgG. Além disso, os resultados mostraram que as respostas de células T específicas para RBD SARS-CoV-2 foram estimuladas em monócitos do sangue periférico dos macacos vacinados. Os investigadores demonstraram que a formulação de mRNA-LNP é estável a 4 °C e 25 °C por pelo menos 7 dias.</p> |
| Outras informações | Informação não encontrada |

| 4 | <u>Vaxine Pty Ltd</u> | | | |
|---------------------------------------|--|--------|-----------|--------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Vaxine Pty Ltd, Flinders University, Medytox, National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) | | | |
| País | Austrália | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | COVAX-19 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em subunidade proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04453852 | Fase I | Austrália | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I, registrado sob o código NCT04453852, refere-se a ensaio clínico randomizado e controlado, para avaliar a segurança e a imunogenicidade da vacina candidata COVAX-19, 40 em voluntários saudáveis, com idade entre 18 e 65 anos, na Austrália. O estudo foi iniciado em 30/06/2020 e o recrutamento está em andamento. Em 02/07/2020, iniciou-se a fase I com 40 participantes da África do Sul. | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Em 01/07/2020, a <i>Sypharma</i> firma parceria com a Vaxine para fabricação da vacina ³²⁸ O governo australiano informou o aporte de US\$ 1 milhão de dólares, por meio do programa Biomedical Translation Bridge (BTB) do governo federal, parte do histórico Medical Research Future Fund (MRFF) da Austrália, para apoiar o desenvolvimento da vacina COVAX-19 ³²⁹ . | | | |

| 5 | <u>Medigen Vaccine Biologics Corp.</u> | | | |
|--------------------------------------|---|--|--|--|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Medigen Vaccine Biologics Corp., Dynavax, National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) | | | |
| País | Taiwan | | | |

| | | | | |
|---------------------------------------|--|--------|--------|--------|
| Nome da(s) vacina(s) | MVC-COV1901 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em subunidade proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04487210 | Fase I | Taiwan | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I, registrado sob o código NCT04487210, refere-se a ensaio clínico prospectivo, aberto, para avaliar a segurança e imunogenicidade da vacina candidata MVC-COV1901, em 45 voluntários saudáveis, com idade entre 20 e 50 anos, em Taiwan. O estudo iniciou em 07/10/2020. Em 30/12/2020, informa que obteve a aprovação para início do estudo de Fase II do Taiwan Food and Drug Administration (TFDA) ³³⁰ . | | | |
| Publicações | Em 18/11/2020 foi publicado um artigo, no periódico <i>Scientific Reports</i> , com os resultados de um ensaio pré-clínico que demonstram os testes <i>in vitro</i> para a construção da vacina, bem como sua caracterização <i>in vivo</i> . Os autores mostraram que, em modelo animal de camundongos, duas injeções de uma vacina de subunidade que é desenvolvida a partir da conformação de pré-fusão da proteína de pico (S-2P) com CpG 1018 e alúmen foram eficazes na indução de atividade de neutralização potente do SARS-CoV-2, bem como para a resposta de células Th1. Nenhum efeito adverso sério relacionado à vacina foi encontrado no estudo de variação de dose em camundongos que foram administrados com regimes de uma ou duas doses ³³¹ . | | | |
| Outras informações | Em 03/11/2020, a empresa anuncia assinatura de acordo de parceria para o desenvolvimento da vacina candidata com um instituto público do Ministério da Saúde no Vietnã (NIHE). A Medigen conduzirá os testes clínicos da vacina MVC-COV1901 no Vietnã, enquanto o NIHE fornecerá sua expertise para apoiar os estudos clínicos e o registro, de acordo com os regulamentos do Vietnã ³³² . | | | |

| | | | | |
|---------------------------------------|---|--------|------------------|---------|
| 6 | <u>Institute Pasteur</u> | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Institute Pasteur, Themis BIO Merck Sharp & Dohme Corp, University of Pittsburg Center for Vaccine Research | | | |
| País | França | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | TMV-083 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em vetor viral replicante | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04497298 | Fase I | França / Bélgica | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I, registrado sob o código NCT04497298, refere-se a ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, para avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina candidata TMV-083, administrada por via intramuscular, em 90 voluntários saudáveis, com idade entre 18 e 55 anos, na França e Bélgica. O estudo iniciou em 10/08/2020. | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | <u>Participação em iniciativas global de acesso:</u> Esta vacina faz parte do portfólio da iniciativa COVAX Facility. | | | |

| 7 | Adimmune Corporation | | | |
|---------------------------------------|--|--------|--------|--------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Adimmune Corporation | | | |
| País | Taiwan | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | AdimrSC-2f | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em subunidade proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04522089 | Fase I | Taiwan | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I, registrado sob o código NCT04522089, refere-se a ensaio clínico randomizado, aberto, para avaliar a segurança e a imunogenicidade da vacina candidata AdimrSC-2f, em 70 voluntários saudáveis, com idade entre 20 e 60 anos, em Taiwan. O estudo iniciou em 24/08/2020. | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| 8 | Reithera Srl. | | | |
|---------------------------------------|---|--------|--------|--------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | ReiThera Srl., LeucoCare AG., Belgian Univercells S.A | | | |
| País | Itália | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | GRAd-COV2 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em vetor viral não replicante | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04528641 EudraCT 2020-002835-31 | Fase I | Itália | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I, registrado sob os códigos NCT04528641/EudraCT2020-002835-31, referem-se a ensaio clínico aberto, com escalonamento de dose para avaliar a segurança e a imunogenicidade da vacina candidata GRAd-COV2, administrada por via intramuscular, em 90 voluntários saudáveis, com idade entre 18 e 55 anos e 65 a 85 anos, na Itália. O estudo iniciou em 10/08/2020. <u>Outras informações:</u> Em 24/11/2020, a Reithera relata resultados preliminares do ensaio clínico de Fase I da vacina candidata (GRAd-COV2). A avaliação inicial do primeiro grupo de voluntários saudáveis (com idades entre 18-55 anos), dividido em três grupos com 15 indivíduos, mostra que a vacina foi bem tolerada e gerou anticorpos de ligação ao pico e respostas de células T em todas as três doses testadas. A próxima etapa prevê avaliar a GRAd-COV2 no segundo conjunto de três coortes de indivíduos idosos saudáveis (com idades entre 65-85 anos) ³³³ . | | | |
| Publicações | Em 22/10/2020 foi disponibilizado em formato <i>preprint</i> um manuscrito com os resultados de um estudo pré-clínico, no qual são demonstrados os testes <i>in vitro</i> até a escolha da vacina GRAd-COV2, bem como estudos <i>in vivo</i> . A vacina foi testada em modelo animal de primatas não humanos, que foi aplicada via intramuscular, apenas uma dose e que induziu a produção de anticorpos funcionais que neutralizaram a | | | |

| | |
|---------------------------|--|
| | infecção por SARS-CoV-2 e bloquearam a ligação da proteína <i>spike</i> ao receptor ECA2. Ademais, houve uma resposta celular Th1. Esses resultados deram suporte para a condução de um ensaio clínico de fase I ³³⁴ . |
| Outras informações | Em abril de 2020, as empresas ReiThera Srl. (Roma), Leukocare AG (Munique) e a Univercells S.A. (Bruxelas), anunciam uma colaboração estratégica para o desenvolvimento e fabricação em grande escala de uma nova vacina baseada em vetor adenovírus contra a Covid-19. Paralelamente ao desenvolvimento clínico, o consórcio começará a fabricar e armazenar a vacina. Utilizando esses processos em escala piloto, espera-se que, aproximadamente, 6 milhões de doses da vacina estejam disponíveis no início de 2021 ³³⁵ . |

| | | | | |
|---------------------------------------|--|--------|-----|---------|
| 9 | Vaxart, Inc. | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Vaxart, Inc., Emergent BioSolutions | | | |
| País | Estados Unidos | | | |
| Nome da vacina | VXA-CoV2-1 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em vetor viral não replicante | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04563702 | Fase I | EUA | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo fase I (NCT04563702), refere-se a ensaio clínico aberto de variação de dose para determinar a segurança e imunogenicidade, para avaliar a segurança e imunogenicidade da vacina candidata VXA-CoV2-1, administrada por via oral, 35 voluntários saudáveis, com idade entre 18 a 54 anos, nos EUA. O estudo foi iniciado em 28/09/2020.</p> <p><u>Outras informações:</u></p> <p>Em 12/11/2020, a Vaxart anuncia os resultados adicionais do estudo pré-clínico em hamster. Informa que houve redução significativa na carga viral pulmonar de 4-5 logs em hamsters que receberam duas doses de vacina oral, em comparação com animais não vacinados. Em adição, foi observada potente indução de resposta de anticorpos, com títulos de anticorpos IgG séricos acima de 10.000 em hamsters que receberam duas doses de vacina por via oral. Por fim, todos os hamsters que receberam duas doses orais da vacina candidata Covid-19 da Vaxart não apresentaram perda de peso sistêmica, um indicador chave de proteção contra Covid-19 neste modelo animal. Em contraste, os animais não vacinados perderam aproximadamente 9% do peso total³³⁶.</p> | | | |
| Publicações | Em 06/09/2020, foi disponibilizado, em formato de <i>preprint</i> ³³⁷ , um manuscrito com resultados preliminares de um estudo pré-clínico a partir de conhecimentos prévios sobre a tecnologia de vacina baseada em adenovírus e com via de administração oral, na qual induz tanto a imunidade na mucosa quanto a sistêmica em humanos. Neste estudo, foi investigada a imunogenicidade de quatro candidatas a vacinas de adenovírus, no qual elas podem expressar antígenos das sequências totais (rAd-S) ou parciais das proteínas <i>spike</i> e do nucleocapsídeo, em modelo animais de ratos. Foi demonstrado que, em comparação com a | | | |

| | |
|---------------------------|--|
| | expressão do domínio S1 ou um antígeno da <i>spike</i> estabilizado, o antígeno da <i>spike</i> do tipo selvagem de comprimento total (rAd-S) induz anticorpos neutralizantes significativamente mais elevados periféricamente e nos pulmões, quando a vacina é administrada por via mucosa. Antígeno-específico de células T CD4+ e CD8+ foram induzidas por esta vacina candidata líder em doses baixas e altas. A variedade que é caracterizada pelo comprimento total do antígeno da proteína Spike (rAd-S) mais a construção de adenovírus de nucleocapsídeo foram priorizadas para desenvolvimento clínico. |
| Outras informações | Em 14/10/2020, a empresa comunica em <i>press release</i> que os resultados do estudo pré-clínico de sua candidata a vacina em hamsters demonstram que todos os hamsters que receberam duas doses orais da vacina, em um intervalo de quatro semanas, não apresentaram perda de peso sistêmica, em contraste com os animais não vacinados, um indicador de proteção contra a doença neste modelo animal ³³⁸ . <u>Participação em iniciativa de fomento:</u> Esta é uma das vacinas contempladas pelo “ <i>Operation Warp Speed</i> ”(OWS) - A vacina da Vaxart recebeu financiamento para realizar os estudos preliminares em primatas por meio da OWS ³³⁹ . |

| | | | | |
|---------------------------------------|---|--------|----------|--------|
| 10 | University Hospital Tuebingen | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | University Hospital Tuebingen | | | |
| País | Alemanha | | | |
| Nome da vacina | IMP CoVac-1 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em subunidade proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04546841 | Fase I | Alemanha | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I (NCT04546841), refere-se a ensaio clínico para investigar a segurança e imunogenicidade da vacina candidata IMP CoVac-1, administrada por via subcutânea, em 36 voluntários sem infecção prévia ou atual por SARS-CoV-2, com idade acima de 18 anos, na Alemanha. O início do estudo foi previsto para setembro de 2020, mas o recrutamento não foi iniciado. | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| | | | | |
|--------------------------------------|---|--|--|--|
| 11 | Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), German Center for Infection Research, Philipps University, Marburg Medical Center, Ludwig-Maximilians, University of Munich | | | |
| País | Alemanha | | | |
| Nome da vacina | MVA-SARS-2-S | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em vetor viral não replicante | | | |

| | | | | |
|---------------------------------------|--|--------|----------|---------|
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04569383 | Fase I | Alemanha | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I (NCT04569383), refere-se a ensaio clínico, para avaliar a segurança e tolerabilidade da vacina candidata MVA-SARS-2-S e caracterizar sua imunogenicidade, em 30 voluntários saudáveis, com idade entre 18 e 55 anos, na Alemanha. <u>Outras informações:</u> De acordo com informação da UKE, o estudo foi iniciado em 09/10/2020 o ³⁴⁰ . | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| | | | | |
|---------------------------------------|--|---------|-----|---------|
| 12 | <u>ImmunityBio, Inc.</u> | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | ImmunityBio, Inc., NantKwest Cellular Therapies | | | |
| País | Estados Unidos | | | |
| Nome da vacina | hAd5-Covid-19 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em vetor viral não replicante | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase Ib | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04591717 | Fase Ib | EUA | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I (NCT04591717), refere-se a ensaio clínico, para avaliar a segurança, reatogenicidade e imunogenicidade, com escalonamento de doses, da vacina candidata hAd5-S-Fusion + N-ETSD, em 35 voluntários saudáveis, com idade entre 18 e 55 anos, nos EUA. O estudo foi iniciado em 19/10/2020. <u>Outras informações:</u> Em 10/11/2020, a empresa anuncia, por comunicado de imprensa, que a vacina candidata contra a Covid-19 e desenvolvida com adenovírus humano bivalente de segunda geração (hAd5) foi administrada em um ensaio de Fase I e que não foram observados eventos adversos graves (EAGs) na coorte de baixa dose. As avaliações de segurança estão em andamento para a coorte de alta dose. O ensaio está sendo conduzido no <i>Hoag Hospital em Newport Beach</i> , Califórnia, com 20 participantes e a triagem de voluntários para a coorte de expansão de Fase I está em andamento ³⁴¹ . | | | |
| Publicações | Em 30/07/2020 foi disponibilizado em formato <i>preprint</i> um manuscrito com os resultados de um estudo pré-clínico. Neste estudo, são demonstrados os testes <i>in vitro</i> para desenvolvimento e teste da vacina hAd5-Covid-19, bem como os testes para sua avaliação em modelo murino. Foram aplicadas três doses da vacina (dias 0, 21 e 28) que levaram a respostas de células T CD4+ e CD8+ e fortes respostas de anticorpos neutralizantes ³⁴² . | | | |
| Outras informações | Em um acordo anunciado em 24/08/2020, a ImmunityBio, Inc. e sua afiliada NantKwest, Inc. Informam que irão compartilhar igualmente os custos de desenvolvimento, fabricação, marketing e comercialização da vacina candidata ³⁴³ . <u>Participação em iniciativa de fomento:</u> | | | |

| | |
|--|--|
| | Esta é uma das vacinas contempladas pelo “ <i>Operation Warp Speed</i> ”(OWS). |
|--|--|

| 13 | Merck Sharp & Dohme Corp | | | |
|---------------------------------------|--|--------|-----|--------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Merck Sharp & Dohme Corp | | | |
| País | Estados Unidos | | | |
| Nome da vacina | V590 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em vetor viral replicante | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04569786 | Fase I | EUA | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I (NCT04569786), refere-se a ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a segurança e imunogenicidade de V590, em 252 voluntários saudáveis, com 18 anos ou mais de idade, nos EUA. <u>Outras informações:</u> De acordo com informação da empresa, o estudo foi iniciado em 02/11/2020 ³¹⁴ . | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| 14 | Entos Pharmaceuticals | | | |
|--------------------------------------|---|--------|--------|--------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Entos Pharmaceuticals, Cytiva, Canadian Institutes of Health Research (CIHR), Applied Pharmaceutical Innovation | | | |
| País | Canadá | | | |
| Nome da vacina | Covigenix VAX-001 | | | |
| Plataforma tecnológica | Ácido Nucleico (DNA) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registro do ensaio clínico | NCT04591184 | Fase I | Canadá | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I (NCT04591184), refere-se a ensaio clínico controlado por placebo, randomizado, cego para observador, com variação de dose, para avaliar a segurança, reatogenicidade, imunogenicidade e eficácia da vacina candidata Covigenix VAX-001, em 72 voluntários saudáveis, de 18 a menores de 55 anos e de 65 a menores de 85 anos de idade, no Canadá, com início previsto para o mês de dezembro de 2020. | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Em 23/10/2020, a empresa anuncia que está recebendo consultoria serviços e financiamento no valor de até US \$ 5 milhões do governo canadense, por meio do Programa de Assistência à Pesquisa Industrial do Conselho Nacional do Canadá (NRC IRAP) para o desenvolvimento de vacinas candidatas Covid-19 com tecnologia nacional ³⁴⁴ . | | | |

| | |
|--|---|
| | Em 27 de outubro de 2020, a <i>Entos Pharmaceuticals</i> anuncia parceria com a <i>Applied Pharmaceutical Innovation</i> , com base em Alberta (Canadá) para aumentar sua capacidade de produção da vacina, tanto para os testes clínicos como para sua produção comercial ³⁴⁵ . |
|--|---|

| 15 | <u>Chulalongkorn University</u> | | | |
|---------------------------------------|---|--------|-----------|--------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Chulalongkorn University, National Vaccine Institute (NVI), National Research Council of Thailand | | | |
| País | Tailândia | | | |
| Nome da vacina | ChulaCov19 | | | |
| Plataforma tecnológica | Subunidade Proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04566276 | Fase I | Tailândia | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I (NCT04566276), refere-se a ensaio clínico para avaliar a segurança, tolerabilidade e reatividade à vacina candidata ChulaCov19, em diferentes dosagens, administrada por via intramuscular, em 96 adultos saudáveis, com idade entre 18 e 55 anos e 65-75 anos, na Tailândia. O estudo está previsto para iniciar em janeiro de 2021. | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| 16 | <u>Codagenix, Inc</u> | | | |
|---------------------------------------|---|--------|-----|--------------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Codagenix, Inc, Serum Institute of India Pvt. Ltd. | | | |
| País | Estados Unidos | | | |
| Nome da vacina | COVI-VAC/ CodaVax-COVID/CDX-005 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vírus vivo atenuado | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04619628 | Fase I | EUA | 1 ou 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I (NCT04619628), refere-se a um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de escalonamento de dose, que tem como objetivo avaliar a segurança e a resposta imune da vacina COVI-VAC em adultos saudáveis com idade entre 18 e 30 anos, nos EUA. Aproximadamente 48 participantes serão inscritos em 1 dos 3 grupos de dose (baixa, média, alta). Dentro de cada um desses grupos de dose, os participantes serão designados aleatoriamente para receber 2 doses de COVI-VAC com 28 dias de intervalo, 2 doses de placebo (solução salina) ou 1 dose de COVI-VAC e 1 dose de placebo. COVI-VAC ou placebo serão administrados por via intranasal (gotas). O estudo está previsto para iniciar em dezembro de 2020. | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |

| | |
|---------------------------|---|
| Outras informações | Em 22/09/2020, a empresa anuncia que o <i>Serum Institute of India (SII)</i> começou a fabricar a vacina que será administrada por via intranasal, CDX-005 ³⁴⁶ . Em 14/12/2020 a Codagenix e o Serum Institute of India anunciam que o ensaio clínico de Fase II no Reino Unido recebeu aprovação da Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde (MHRA) ³⁴⁷ . |
|---------------------------|---|

| 17 | <u>Providence Health & Services</u> | | | |
|---------------------------------------|--|--------|-----|---------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Providence Health & Services/ Oncosec Medical Inc. e UbiVac | | | |
| País | Estados Unidos | | | |
| Nome da vacina | CORVax +/- pIL-12 | | | |
| Plataforma tecnológica | Ácido Nucleico (DNA) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04627675 | Fase I | EUA | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I (NCT04627675), refere-se a um ensaio clínico aberto, não randomizado, paralelo, que tem como objetivo avaliar o perfil de segurança da vacina CORVax +/- pIL-12, (uma vacina de DNA contendo combinação de plasmídeo de proteína <i>spike</i> (S) eletroporada do SARS-CoV-2, com ou sem a combinação de plasmídeo IL-12p70 eletroporado), administrados em 2 doses (dose inicial e de reforço), com quatro semanas de intervalo, em voluntários saudáveis, alocados em 2 grupos de idade: de 18-50 <i>versus</i> > 50 anos. O estudo está previsto para iniciar em dezembro de 2020, com amostra estimada de 36 participantes nos Estados Unidos. Outras informações: Em 29/10/2020, o <i>Providence Cancer Institute</i> informou que a <i>U.S. Food and Drug Administration</i> concedeu aos pesquisadores Instituto a aprovação para iniciar o ensaio clínico de fase I ³⁴⁸ . | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| 18 | <u>City of Hope National Medical Center</u> | | | |
|---------------------------------------|--|--------|-----|--------------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | National Cancer Institute (NCI) | | | |
| País | Estados Unidos | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | COH04S1 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em vetor viral não replicante | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04639466 | Fase I | EUA | 1 ou 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | Trata-se de ensaio clínico de fase I, registrado sob o número NCT04639466, randomizado, duplo-cego, paralelo, controlado por placebo, de escalonamento de dose, que tem como objetivo avaliar a segurança e a dose biologicamente eficaz da vacina COH04S1, uma vacina sintética de SARS-CoV-2 com base em vírus Vaccinia Ankara | | | |

| | |
|---------------------------|--|
| | Modificado (MVA), administrada por via intramuscular em voluntários saudáveis com idade entre 18 e 55 anos, em esquema de 1 ou 2 doses (0 e 28 dias), em três concentrações diferentes: 1.0×10^7 PFU/dose, 1.0×10^8 PFU/dose, e 2.5×10^8 PFU/dose. O estudo iniciou o recrutamento dos participantes em 25/11/2020 e pretende incluir 129 indivíduos, nos Estados Unidos. |
| Publicações | Informação não encontrada. |
| Outras informações | Informação não encontrada. |

| 19 | Zhong Yi Anke Biotechnology Co. Ltd | | | |
|---------------------------------------|--|--------|-------|--------------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Zhong Yi Anke Biotechnology Co. Ltd/ Liaoning Maokangyuan Biological Technology Co.,Ltd. / Academy of Military Medical Sciences (PLA) / Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention (CDC) | | | |
| País | China | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | Informação não encontrada | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em subunidade proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04636333 | Fase I | China | 2 ou 3 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | Trata-se de ensaio clínico de fase I, registrado sob o número NCT04636333, randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, para avaliar a segurança e imunogenicidade de uma vacina SARS-CoV-2 recombinante (células CHO) em adultos saudáveis com 18 anos ou mais, administrada por via intramuscular (IM), nos dias 0 e 14 (esquema de duas doses) ou 0, 14 e 28 (esquema de três doses), em dose média ($20 \mu\text{g}/0.5\text{ml}$) ou alta ($40 \mu\text{g}/0.5\text{ml}$). Os indivíduos com idade ≥ 18 anos e ≤ 59 anos serão incluídos no grupo de adultos, e a população idosa saudável com > 59 anos será incluída no grupo de idosos. O estudo será realizado na China, com amostra estimada de 216 participantes. | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| 20 | Altimune, Inc. | | | |
|---------------------------------------|--|--------|---------------------------|--------------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Altimune, Inc. | | | |
| País | Estados Unidos | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | AdCOVID | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em vetor viral não replicante | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04679909 | Fase I | Local ainda não informado | 1 ou 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I (NCT04679909), refere-se a ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar segurança e imunogenicidade da vacina, em 3 diferentes concentrações, administrada em esquema de 1 ou 2 doses, por via intranasal, em adultos saudáveis entre 18 e 55 anos. O estudo tinha a previsão de | | | |

| | |
|---------------------------|---|
| | iniciar o recrutamento em dezembro de 2020 com amostra estimada de 180 participantes. |
| Publicações | Informação não encontrada |
| Outras informações | Informação não encontrada |

| 21 | <u>Erciyes University</u> | | | |
|---------------------------------------|--|--------|---------|---------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Erciyes University | | | |
| País | Turquia | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | ERUCOV-VAC | | | |
| Plataforma tecnológica | Vírus Inativado | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04691947 | Fase I | Turquia | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I (NCT04691947), refere-se a ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar segurança e imunogenicidade de duas concentrações diferentes (3 µg e 6 µg) da vacina, administrada em esquema de duas doses, por via intramuscular, em indivíduos saudáveis com idades entre 18 e 55 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 05/11/2020 com amostra estimada de 44 participantes. | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

Vacinas candidatas com desenvolvimento descontinuado

| 1 | <u>The University of Queensland</u> | | | |
|---------------------------------------|--|--------|-----------|---------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | The University of Queensland, GlaxoSmithKline (GSK), Dynavax, CSL, Seqirus, Syneos Health, Coalition of Epidemic Preparedness Innovations (CEPI) | | | |
| País | Austrália | | | |
| Nome da vacina | -UQ-CSL v451 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em subunidade proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04495933 ACTRN12620000674932p ISRCTN 51232965 | Fase I | Austrália | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I, registrado sob os códigos NCT04495933/ACTRN12620000674932p/ISRCTN 51232965, referem-se a ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de escalonamento de dosagem, para avaliar a segurança e a imunogenicidade da vacina candidata SARS-CoV-2-Sclamp, administrada por via intramuscular, em 216 voluntários saudáveis, com 18 anos ou mais de idade, na Austrália. O estudo iniciou em 13/07/2020. | | | |

| | |
|----------------------------------|---|
| <p>Publicações</p> | <p>Em 01/10/2020 foi disponibilizada um manuscrito, em formato <i>preprint</i>, no qual os autores mostram o racional e testes conduzidos para o desenvolvimento da vacina e que, em modelo murino, a vacina foi capaz de desencadear uma produção robusta de anticorpos neutralizantes, direcionados à proteína S viral, bem como elucidar uma resposta celular de anticorpos CD4+ e CD8+. Duas doses de vacina com adjuvante MF59C, administradas em hamsters, foram significativamente protetoras contra rinite, traqueíte e bronquite no dia 4, bem como bronquiolite e alveolite no dia 8, o que também foi observado com uma dose, apenas. Em furões infectados por SARS-CoV-2, a replicação viral foi principalmente restrita ao trato respiratório superior, sem vírus isolado do tecido pulmonar no dia 4 após a infecção, com uma redução significativa de células inflamatórias após a vacinação³⁴⁹.</p> |
| <p>Outras informações</p> | <p>Em 06/09/2020 foi assinado um acordo entre CSL (Indústria farmacêutica australiana) e o governo australiano para fornecer 51 milhões de doses da vacina da Universidade de Queensland para a Austrália, com primeiras doses programadas para liberação em meados de 2021⁸¹.</p> <p>Em 11/12/2020 a Universidade de Queensland (UQ) anuncia, em sua página eletrônica, dados de fase I da sua vacina em desenvolvimento, em parceria com a CSL. O ensaio de fase I mostrou que a UQ-CSL v451 induz uma resposta imune robusta e tem um perfil de segurança forte. Não houve eventos adversos graves ou problemas de segurança relatados nos 216 participantes do ensaio. No entanto, após consulta com o governo australiano, a CSL informou que não avançará a vacina candidata para os ensaios clínicos de Fase 2/3. A decisão foi tomada após os dados de fase I mostrarem a produção de anticorpos direcionados um componente utilizado para estabilizar a vacina, levando a resultados de falso positivo para testes de HIV. Mesmo atestando que não há possibilidade de a vacina causar infecção e os testes de acompanhamento de rotina confirmarem que não há presença do vírus HIV, a CSL e UQ analisaram as implicações que esse problema apresenta para a implementação da vacina em amplas populações e por isso tomaram a decisão da suspensão dos testes. As avaliações da fase I continuarão e uma análise mais aprofundada dos dados será realizada para avaliar por quanto tempo esses anticorpos persistirão elevados³⁵⁰.</p> <p><u>Participação em iniciativa global de acesso:</u> Esta vacina faz parte do portfólio da iniciativa COVAX Facility.</p> |

NOTAS FINAIS

Diante do dinamismo do cenário, bem como da rápida evolução das evidências e pesquisas científicas, pretende-se dar continuidade ao acompanhamento do panorama global de vacinas

contra SARS-CoV-2, atualizando periodicamente o presente Relatório Técnico, com inserção de novas informações técnicas, científicas e estratégicas.

REFERÊNCIAS

1. Bregu M, Draper SJ, Hill AVS, Greenwood BM. Accelerating vaccine development and deployment: report of a Royal Society satellite meeting. *Philos Trans R Soc London Ser B, Biol Sci.* 2011 Oct 12;366(1579):2841–9.
2. Deb B, Shah H, Goel S. Current global vaccine and drug efforts against COVID-19: Pros and cons of bypassing animal trials. *J Biosci.* 2020 Dec 1;45(1).
3. United States. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Definition of preclinical study - Dictionary of Cancer Terms [Internet]. [cited 2020 Aug 15]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/preclinical-study>
4. Amesh A. Adalja, Matthew Watson, Matthew Watson, Matthew Watson. Vaccine Platforms: State of the Field and Looming Challenges. Johns Hopkins. Bloomberg School of Public Health. Center for Health Security. [Internet]. 2019 [cited 2020 Oct 8]. Available from: https://www.centerforhealthsecurity.org/our-work/pubs_archive/pubs-pdfs/2019/190423-OPP-platform-report.pdf
5. Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol.* 2020 Sep 4;20(10):615–32.
6. World Health Organization. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines [Internet]. [cited 2020 Oct 23]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
7. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 2020 Apr 16;181(2):281-292.e6.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Resolução N° 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. 2012.
9. Brasil. Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações. Comissão Técnica Nacional de Biossegurança. Resolução Normativa N° 21, de 15 de junho de 2018. Dispõe sobre normas para atividades de uso comercial de Microrganismos Geneticamente Modifi. 2018.
10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada n° 9, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. 2015.

11. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Efficacy Guidelines. [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 8]. Available from: <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. Plano de ação de pesquisa clínica no Brasil [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27]. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_acao_pesquisa_clinica_brasil.pdf
13. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Informe à Sociedade [Internet]. [cited 2020 Oct 23]. Available from: http://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/documentos/CARTAS/Informe_Conep_sobre_2019-nCoV.pdf
14. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Orientações para condução de pesquisas e atividades dos CEP durante a pandemia provocada pelo Coronavírus SARS-CoV-2 (COVID-19) [Internet]. [cited 2020 Oct 23]. Available from: <http://conselho.saude.gov.br/normativas-conep?view=default>
15. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Norma Operacional nº 001/2013 [Internet]. [cited 2020 Oct 15]. Available from: http://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/documentos/NORMAS-RESOLUCOES/Norma_Operacional_n_001-2013_Procedimento_Submisso_de_Projeto.pdf
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 55, de 16 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. 2010.
17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 348, de 17 de março de 2020. Define os critérios e os procedimentos extraordinários e temporários para tratamento de petições de registro de medicamentos, produtos biológicos e. 2020.
18. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 415, de 26 de agosto de 2020. Define novos critérios e procedimentos extraordinários para tratamento de petições de registro e mudanças pósregistro de medicamentos e produtos bi. 2020.
19. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 77, de 17 de novembro de 2020. Dispõe sobre o procedimento de submissão contínua de dados técnicos para o registro de vacinas Covid-19. 2020.
20. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 444, de 10 de dezembro de 2020. Estabelece a autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid-19 para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente. 2020.
21. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação do Mercado de

Medicamentos. Resolução SE/CMED nº 2 de 05 de março de 2004. Aprova os critérios para definição de preços de produtos novos e novas apresentações de que trata o art. 7º da. 2004.

22. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Resolução nº 6, de 21 de dezembro de 2020. Estabelece procedimentos para a análise dos Documentos Informativos de Preço referentes aos pedidos de precificação das vacinas contra a Covid-19, pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) [Internet]. [cited 2021 Jan 15]. Available from: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-n-6-de-21-de-dezembro-de-2020-295756300>
23. Brasil. Presidência da República. Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. 2011.
24. Brasil. Presidência da República. Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de . 2011.
25. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação. 2014.
26. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Relatório Técnico nº 1/2016. Critérios para orientar o processo de decisão para in [Internet]. [cited 2020 Sep 22]. Available from: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/maio/05/relatorio-01-criterios-orientar-decisao-vacina-dengue.pdf>
27. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria GAB/SVS nº 28, de 3 de setembro de 2020. Institui a Câmara Técnica Assessora em Imunização e Doenças Transmissíveis. 2020.
28. Brasil. Ministério da Saúde. Presidente da República e ministro Eduardo Pazuello apresentam plano de vacinação contra a Covid-19. [Internet]. [cited 2021 Jan 15]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/presidente-da-republica-e-ministro-eduardo-pazuello-apresentam-plano-de-vacinacao-contra-a-covid-19-201ctodas-as-vacinas-produzidas-no-brasil-terao-prioridade-do-sus201d>
29. Fundação Oswaldo Cruz. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos. Portfólio de Vacinas. [Internet]. 2018 [cited 2020 Oct 17]. Available from: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/produtos/vacinas/portfolio-de-vacinas>
30. Instituto Butantan. Vacinas. [Internet]. Available from: <http://www.butantan.gov.br/soros-e-vacinas/vacinas>

31. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento do Complexo Industrial e Inovação em Saúde. Avanços e desafios no complexo industrial em produtos para a saúde. 2017.
32. London School of Hygiene & Tropical Medicine. COVID-19 vaccine tracker [Internet]. [cited 2020 Jun 29]. Available from: https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/
33. Milken Institute. Covid-19 Tracker [Internet]. [cited 2020 Oct 22]. Available from: <https://airtable.com/shrSAi6t5WFwqo3GM/tblEzPQS5fnc0FHfYR/viweyymxOAtNvo7yH?blocks=bipZFzhJ7wHPv7x9z>
34. BioRender. COVID-19 Vaccine and Therapeutic Drugs Tracker [Internet]. [cited 2020 Oct 21]. Available from: <https://biorender.com/covid-vaccine-tracker>
35. BioWorld. Biopharma products in development for COVID-19 [Internet]. [cited 2020 Oct 21]. Available from: <https://www.bioworld.com/COVID19products>
36. Gavi The Vaccine Alliance. Responding to COVID-19 [Internet]. [cited 2020 Jul 28]. Available from: <https://www.gavi.org/covid19>
37. The Coalition for Epidemic Preparedness Innovations. Our portfolio [Internet]. [cited 2020 Apr 10]. Available from: https://cepi.net/research_dev/our-portfolio/
38. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim de Ética em Pesquisa. [Internet]. [cited 2020 Jun 29]. Available from: <http://conselho.saude.gov.br/publicacoes-conep?view=default>
39. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Coronavírus. Conheça as ações da Anvisa para enfrentamento da pandemia. [Internet]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus>
40. Ministério da Saúde. Coronavírus: profissionais e gestores de saúde [Internet]. [cited 2020 Jul 30]. Available from: <https://coronavirus.saude.gov.br/profissional-gestor#evidencias-cientificas>
41. World Health Organization. World report on knowledge for better health: strengthening health systems. [Internet]. 2004. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43058>
42. Leite MPFR. Avaliando a qualidade de revistas científicas para a publicação de resultados de pesquisas e estudos. Rev Min Enferm. 2009;13(317–19).
43. Sá Carvalho M, De Lima LD, Coeli CM. Fast-track for COVID-19 at CSP. Cad Saude Publica. 2020 Aug 1;36(8):1–4.

44. Berg JM, Bhalla N, Bourne PE, Chalfie M, Drubin DG, Fraser JS, et al. Preprints for the life sciences. Science (80-) [Internet]. 2016 May 20;352(6288):899 LP – 901. Available from: <http://science.sciencemag.org/content/352/6288/899.abstract>
45. Cortellis. Clarivate Analytics [Internet]. [cited 2020 Jun 29]. Available from: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>
46. World Health Organization. COVAX: Working for global equitable access to COVID-19 vaccines. 2020.
47. United States. Department of Health & Human Services. HHS.gov coronavirus. Fact Sheet: Explaining Operation Warp Speed. [Internet]. [cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://www.hhs.gov/coronavirus/explaining-operation-warp-speed/index.html>
48. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos. Vacina nacional de Bio-Manguinhos/Fiocruz para novo coronavírus entrará em estudo pré-clínico [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 9]. Available from: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/1829-vacina-nacional-de-bio-manguinhos-fiocruz-para-novo-coronavirus-entrara-em-estudo-pre-clinico>
49. Instituto René Rachou. Pesquisadores da Fiocruz Minas estão envolvidos no desenvolvimento de uma vacina contra o coronavírus – Fiocruz Minas [Internet]. 2020 [cited 2020 May 5]. Available from: <http://www.cpqrr.fiocruz.br/pg/pesquisadores-da-fiocruz-minas-estao-envolvidos-no-desenvolvimento-de-uma-vacina-contra-o-coronavirus/>
50. Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo. Biotecnologia é usada para formular vacina contra COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 17]. Available from: <https://namidia.fapesp.br/biotecnologia-e-usada-para-formular-vacina-contra-covid-19/227406>
51. Jornal da USP. Vacina em desenvolvimento na USP usa partícula semelhante ao coronavírus [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 11]. Available from: <https://jornal.usp.br/atualidades/vacina-contra-coronavirus-em-desenvolvimento-na-usp-e-diferente-da-americana/>
52. AGÊNCIA FAPESP. Cientistas brasileiros estão desenvolvendo vacina contra novo coronavírus [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 14]. Available from: <https://agencia.fapesp.br/cientistas-brasileiros-estao-desenvolvendo-vacina-contra-novo-coronavirus/32743/>
53. Jornal da USP. Vacina em spray, com aplicação no nariz, será testada contra a covid-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 6]. Available from: <https://jornal.usp.br/ciencias/vacina-em-spray-com-aplicacao-no-nariz-sera-testada-contra-a-covid-19/>
54. Reuters. Vacina para Covid-19 será testada no Brasil com recursos do Ministério da Ciência e Tecnologia [Internet]. [cited 2020 Nov 26]. Available from: <https://fr.reuters.com/article/saude-health-coronavirus-geral-mctic-vac-idBRKBN2302DU->

55. Brasil. Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações. Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. Chamadas Públicas. Chamada MCTIC/CNPq/FNDCT/MS/SCTIE/Decit Nº 07/2020 - Pesquisas para enfrentamento da COVID-19, suas cons [Internet]. [cited 2020 Oct 22]. Available from: http://www.cnpq.br/web/guest/chamadas-publicas?p_p_id=resultadosportlet_WAR_resultadoscnpqportlet_INSTANCE_0ZaM&filtro=encerradas&detalha=chamadaDivulgada&idDivulgacao=9382
56. Oxford University. Oxford University breakthrough on global COVID-19 vaccine [Internet]. [cited 2020 Nov 26]. Available from: <https://www.research.ox.ac.uk/Article/2020-11-23-oxford-university-breakthrough-on-global-covid-19-vaccine>
57. AZD1222 Oxford Phase III trials interim analysis results published in The Lancet [Internet]. [cited 2021 Jan 18]. Available from: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/azd1222-oxford-phase-iii-trials-interim-analysis-results-published-in-the-lancet.html>
58. van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccination prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. bioRxiv. 2020 May 13;
59. Graham SP, Mclean RK, Spencer AJ, Belij-Rammerstorfer S, Wright D, Ulaszewska M, et al. Evaluation of the immunogenicity of prime-boost vaccination with the replication-deficient viral vectored COVID-19 vaccine candidate ChAdOx1 nCoV-19. bioRxiv. 2020 Jun 20;
60. Graham SP, McLean RK, Spencer AJ, Belij-Rammerstorfer S, Wright D, Ulaszewska M, et al. Evaluation of the immunogenicity of prime-boost vaccination with the replication-deficient viral vectored COVID-19 vaccine candidate ChAdOx1 nCoV-19. npj Vaccines. 2020 Dec 1;5(1):1–6.
61. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2020 Aug 15;396(10249):467–78.
62. Almuqrin A, Davidson AD, Williamson MK, Lewis P, Heesom K, Morris S, et al. SARS-CoV-2 candidate vaccine ChAdOx1 nCoV-19 infection of human cell lines reveals a normal low range of viral backbone gene expression alongside very high levels of SARS-CoV-2 S glycoprotein expression. Res Square [Internet]. 2020 Oct 21 [cited 2020 Oct 27]; Available from: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-94837/v1>
63. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial.

Lancet. 2020;0(0).

64. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. Lancet (London, England). 2020 Dec 8;0(0).
65. Ewer KJ, Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S, Sharpe H, Makinson R, Morter R, et al. T cell and antibody responses induced by a single dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in a phase 1/2 clinical trial. Nat Med. 2020;
66. Oxford Biomedica. Oxford Biomedica Signs Five Year Collaboration Agreement with the Vaccines Manufacturing and Innovation Centre | OxfordBiomedica [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 23]. Available from: <https://www.oxfordbiomedica.co.uk/news-media/press-release/oxford-biomedica-signs-five-year-collaboration-agreement-vaccines>
67. AstraZeneca. AstraZeneca to supply Europe with up to 400 million doses of Oxford University's vaccine at no profit [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 23]. Available from: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/astrazeneca-to-supply-europe-with-up-to-400-million-doses-of-oxford-universitys-vaccine-at-no-profit.html>
68. Catalent Biologics. Catalent to Manufacture AstraZeneca COVID-19 Vaccine Candidate [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 23]. Available from: <https://www.catalent.com/catalent-news/catalent-signs-agreement-with-astrazeneca-to-manufacture-covid-19-vaccine-candidate/>
69. Cobra Biologics. Cobra signs supply agreement with AstraZeneca for manufacture of COVID-19 vaccine candidate [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 23]. Available from: <https://www.cobrabio.com/news/june-2020/cobra-supply-agreement-astrazeneca-covid19-vaccine>
70. World Health Organization. WHO press conference on novel coronavirus, ACT accelerator - 26 June 2020 [Internet]. [cited 2020 Jun 30]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/media-resources/press-briefings/who-press-conference-on-novel-coronavirus-act-accelerator>
71. Ministério da Saúde. Brasil entra em parceria para produção de vacina contra Covid-19 [Internet]. [cited 2020 Jun 29]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/brasil-entra-em-parceria-para-producao-de-vacina-contra-covid-19>
72. Reuters. EU pays 336 million euros to secure AstraZeneca's potential COVID-19 vaccine [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 27]. Available from: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-eu-vaccine-price/eu-pays-336-mln-euros-to-secure-astrazenecas-potential-covid-19-vaccine-idUSKBN25N25X?rpc=401&>
73. Reuters. Russia's R-Pharm signs deal to make UK-developed COVID-19 vaccine [Internet].

[cited 2020 Jul 20]. Available from: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-cyber-russia-vacci-idUSKCN24I1XF>

74. Ministerio de Salud. Alberto Fernández y Ginés González García anunciaron que la vacuna de Oxford se producirá en el país [Internet]. [cited 2020 Aug 24]. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/alberto-fernandez-y-gines-gonzalez-garcia-anunciaron-que-la-vacuna-de-oxford-se-producira>
75. Reuters. AstraZeneca in deal with Kangtai Bio to supply potential COVID-19 vaccine in China [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 10]. Available from: <https://br.reuters.com/article/health-coronavirus-astrazeneca-kangtai-b/astrazeneca-in-deal-with-kangtai-bio-to-supply-potential-covid-19-vaccine-in-china-idINL4N2F82BI>
76. Presidência da República. Medida Provisória nº 994, de 6 de agosto de 2020. Abre crédito extraordinário, em favor do Ministério da Saúde, no valor de R\$ 1.994.960.005,00, para o fim que especifica, e dá outras providências. [Internet]. [cited 2020 Oct 29]. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2019-2022/2020/Mpv/mpv994.htm
77. Presidência da República. Lei nº 14.107, de 3 de dezembro de 2020 [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 22]. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/Lei/L14107.htm
78. European Commission. Commission reaches first agreement on a potential vaccine [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 17]. Available from: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP_20_1438
79. Fundação Oswaldo Cruz. Fiocruz assina contrato de 100 milhões de doses da vacina [Internet]. [cited 2020 Oct 29]. Available from: <https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-assina-contrato-de-100-milhoes-de-doses-da-vacina>
80. Agência Fiocruz de Notícias. Vacina Covid-19: Fiocruz divulga contrato de encomenda tecnológica com a AstraZeneca [Internet]. [cited 2020 Oct 29]. Available from: <https://agencia.fiocruz.br/vacina-covid-19-fiocruz-divulga-contrato-de-encomenda-tecnologica-com-astrazeneca>
81. Commonwealth Serum Laboratories. CSL to manufacture and supply University of Queensland and Oxford University vaccine candidates for Australia [Internet]. [cited 2020 Sep 24]. Available from: <https://www.csl.com/news/2020/20200907-csl-to-manufacture-and-supply-uk-and-ou-vaccine-candidates-for-australia>
82. Serum Institute Of India. Serum Institute of India to produce up to an additional 100 Million Covid-19 Vaccine doses for India and low-and middle-income countries in 2021 [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 29]. Available from: https://www.seruminstitute.com/news_sii_gavi_bmgf.php
83. European Medicines Agency. EMA starts first rolling review of a COVID-19 vaccine in the EU

[Internet]. [cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-first-rolling-review-covid-19-vaccine-eu>

84. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa inicia revisão de dados para vacina contra Covid-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/anvisa-inicia-a-primeira-revisao-para-registro-de-uma-vacina-contracovid-19>
85. Fundação Oswaldo Cruz. Vacina Covid19: Contratos e documentos - Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz): Ciência e tecnologia em saúde para a população brasileira [Internet]. [cited 2020 Nov 24]. Available from: <https://portal.fiocruz.br/vacina-covid19-contratos-e-documentos>
86. AstraZeneca. AZD1222 vaccine met primary efficacy endpoint in preventing COVID-19 [Internet]. [cited 2020 Nov 25]. Available from: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/azd1222h1r.html#>
87. Fundação Oswaldo Cruz. Covid-19: Fiocruz produzirá vacina desenvolvida pela Universidade de Oxford [Internet]. [cited 2020 Nov 27]. Available from: <https://portal.fiocruz.br/noticia/covid-19-fiocruz-produzira-vacina-desenvolvida-pela-universidade-de-oxford>
88. Oxford/AstraZeneca COVID-19 vaccine: MHRA statement confirming letter received - GOV.UK [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 23]. Available from: <https://www.gov.uk/government/news/oxfordastrazeneca-covid-19-vaccine-mhra-statement-confirming-letter-received>
89. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa inicia inspeção na fábrica da AstraZeneca [Internet]. [cited 2021 Jan 11]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/anvisa-inicia-inspecao-na-fabrica-da-astrazeneca>
90. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa publica CBPF da AstraZeneca [Internet]. [cited 2021 Jan 11]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/anvisa-publica-cbpf-da-astrazeneca>
91. RESOLUÇÃO-RE Nº 5.379, DE 23 DE DEZEMBRO DE 2020 - RESOLUÇÃO-RE Nº 5.379, DE 23 DE DEZEMBRO DE 2020 - DOU - Imprensa Nacional [Internet]. [cited 2021 Jan 11]. Available from: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-re-n-5.379-de-23-de-dezembro-de-2020-296101377>
92. University of Oxford. University of Oxford welcomes regulatory authorisation of coronavirus vaccine [Internet]. [cited 2021 Jan 13]. Available from: <https://www.research.ox.ac.uk/Article/2020-12-30-regulatory-approval-of-coronavirus-vaccine>
93. AstraZeneca. AstraZeneca's COVID-19 vaccine authorised for emergency supply in the UK [Internet]. [cited 2021 Jan 13]. Available from: [CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS - Relatório Técnico – Monitoramento de vacinas em desenvolvimento contra SARS-CoV-2
Edição ampliada e atualizada - 31/12/2020](https://www.astrazeneca.com/media-</div><div data-bbox=)

centre/press-releases/2020/astrazenecas-covid-19-vaccine-authorized-in-uk.html

94. Argentina. Ministério de Salud. Registro de emergencia del producto "COVID-19 Vacuna AstraZeneca" [Internet]. [cited 2021 Jan 13]. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/registro-de-emergencia-del-producto-covid-19-vacuna-astrazeneca>
95. AUTORIZACIÓN PARA USO DE EMERGENCIA A VACUNA ASTRAZENECA COVID-19 | Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios [Internet]. [cited 2021 Jan 12]. Available from: <https://www.gob.mx/cofepris/articulos/autorizacion-para-uso-de-emergencia-a-vacuna-astrazeneca-covid-19?idiom=es>
96. Governo de El Salvador autoriza importação, distribuição e uso da vacina contra COVID-19 da empresa AstraZeneca - Presidência da República de El Salvador [Internet]. [cited 2021 Jan 12]. Available from: <https://www.presidencia.gob.sv/gobierno-de-el-salvador-autoriza-la-importacion-distribucion-y-uso-de-la-vacuna-contra-el-covid-19-de-la-firma-astrazeneca/>
97. Anvisa aprova importação de dois milhões de doses de vacinas pela Fiocruz — Português (Brasil) [Internet]. [cited 2021 Jan 8]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/anvisa-aprova-importacao-de-dois-milhoes-de-doses-de-vacinas-da-fiocruz>
98. Presidencia de la República Dominicana. Ministerio de Salud Pública aprueba primera vacuna contra el COVID-19 en RD [Internet]. [cited 2021 Jan 12]. Available from: <https://presidencia.gob.do/noticias/ministerio-de-salud-publica-aprueba-primera-vacuna-contra-el-covid-19-en-rd>
99. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Andamento da análise das vacinas na Anvisa [Internet]. 12AD [cited 2020 Dec 15]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/andamento-da-analise-das-vacinas-na-anvisa>
100. Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M, et al. Rapid development of an inactivated vaccine for SARS-CoV-2. *bioRxiv*. 2020 Apr 19;
101. Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science* (80-). 2020 Jul 3;369(6499):77–81.
102. Zhang Y, Zeng G. Immunogenicity and Safety of a SARS-CoV-2 Inactivated Vaccine in Healthy Adults Aged 18-59 years: Report of the Randomized, Double-blind, and Placebo-controlled Phase 2 Clinical Trial. *medRxiv*. 2020 Aug 10;
103. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 2020 Nov;
104. Instituto Butantan. Butantan e Governo de SP vão testar e produzir vacina inédita contra

coronavírus [Internet]. [cited 2020 Jun 29]. Available from:
<http://www.butantan.gov.br/noticias/butantan-e-governo-de-sp-vaio-testar-e-produzir-vacina-inedita-contracoronavirus>

105. Agência FAPESP. Vacina em teste no Butantan terá R\$ 82,5 milhões da FAPESP e do Todos pela Saúde [Internet]. 2020 [cited 2020 Sep 10]. Available from:
<https://agencia.fapesp.br/vacina-em-teste-no-butantan-tera-r-825-milhoes-da-fapesp-e-do-todos-pela-saude/33936/>
106. Sinovac. Sinovac Reports Preliminary Phase I/II Results of COVID-19 Vaccine in Elderly Volunteers [Internet]. [cited 2020 Sep 10]. Available from:
http://www.sinovac.com/?optionid=754&auto_id=910
107. Instituto Butantan. Governo de SP assina contrato com Sinovac para o fornecimento de 46 milhões de doses da Coronavac [Internet]. [cited 2020 Oct 16]. Available from:
<http://www.butantan.gov.br/noticias/governo-de-sp-assina-contrato-com-sinovac-para-o-fornecimento-de-46-milhoes-de-doses-da-coronavac>
108. Instituto Butantan. Testes confirmam que vacina do Butantan é a mais segura em fase final no Brasil [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 20]. Available from:
<https://www.saopaulo.sp.gov.br/ultimas-noticias/governo-do-estado-atualiza-informacoes-sobre-o-combate-ao-coronavirus-3/>
109. Instituto Butantan. Governo de SP inicia as obras da fábrica que produzirá Coronavac no Brasil [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 17]. Available from:
<https://butantan.gov.br/noticias/governo-de-sp-inicia-as-obras-da-fabrica-que-produzira-coronavac-no-brasil>
110. Instituto Butantan. Equipe do Instituto Butantan inicia inspeção de fábrica da Coronavac na China [Internet]. [cited 2020 Dec 23]. Available from:
<https://butantan.gov.br/noticias/equipe-do-instituto-butantan-inicia-inspecao-de-fabrica-da-coronavac-na-china>
111. Instituto Butantan. Butantan recebe um milhão de doses da Coronavac [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 23]. Available from: <https://butantan.gov.br/noticias/butantan-recebe-um-milhao-de-doses-da-coronavac>
112. Instituto Butantan. SP inicia produção brasileira de vacina do Butantan [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 23]. Available from: <https://butantan.gov.br/noticias/sp-inicia-producao-brasileira-de-vacina-do-butantan>
113. Instituto Butantan. Butantan conclui nesta semana estudo completo para agilizar vacinação [Internet]. [cited 2020 Dec 23]. Available from: <https://butantan.gov.br/noticias/butantan-conclui-nesta-semana-estudo-completo-para-agilizar-vacinacao>
114. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa publica certificação de Boas Práticas de

Fabricação da Sinovac [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 23]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/anvisa-publica-certificacao-de-boas-praticas-de-fabricacao-da-sinovac>

115. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RE nº 5.300, de 21 de dezembro de 2020 [Internet]. [cited 2021 Jan 14]. Available from: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-re-n-5.300-de-21-de-dezembro-de-2020-295445420>
116. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RE nº 5.299, de 21 de dezembro de 2020 [Internet]. [cited 2021 Jan 14]. Available from: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-re-n-5.299-de-21-de-dezembro-de-2020-295445346>
117. Moderna. Moderna Announces Progress Across Broad Portfolio and all Three Clinical Stage Therapeutic Areas at 2020 R&D Day [Internet]. [cited 2020 Sep 18]. Available from: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-progress-across-broad-portfolio-and-all-three>
118. Corbett KS, Edwards D, Leist SR, Abiona OM, Boyoglu-Barnum S, Gillespie RA, et al. SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Development Enabled by Prototype Pathogen Preparedness. bioRxiv.
119. Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report. N Engl J Med. 2020 Jul 14;
120. Corbett KS, Flynn B, Foulds KE, Francica JR, Boyoglu-Barnum S, Werner AP, et al. Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates. N Engl J Med. 2020 Jul 28;
121. Anderson EJ, Roupheal NG, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, Makhene M, et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. N Engl J Med [Internet]. 2020 Sep 29 [cited 2020 Oct 21]; Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2028436>
122. Moderna Announces Publication of Results from the Pivotal Phase 3 Trial of the Moderna COVID-19 Vaccine in The New England Journal of Medicine | Moderna, Inc. [Internet]. [cited 2021 Jan 12]. Available from: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-publication-results-pivotal-phase-3-trial>
123. Moderna. Moderna Announces Primary Efficacy Analysis in Phase 3 COVE Study for Its COVID-19 Vaccine Candidate and Filing Today with U.S. FDA for Emergency Use Authorization [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 23]. Available from: <https://investors.modernatx.com/node/10421/pdf>
124. Widge AT, Roupheal NG, Jackson LA, Anderson EJ, Roberts PC, Makhene M, et al. Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination. N Engl J Med. 2020 Dec 3;
125. Moderna. Moderna Announces First Participants Dosed in Phase 2/3 Study of COVID-19

Vaccine Candidate in Adolescents [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 23]. Available from: <https://investors.modernatx.com/node/10481/pdf>

126. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Dec 30;NEJMoa2035389.
127. Moderna. Moderna's Work on a COVID-19 Vaccine Candidate [Internet]. [cited 2020 Jun 12]. Available from: <https://www.modernatx.com/modernas-work-potential-vaccine-against-covid-19>
128. Moderna. Moderna and Catalent Announce Collaboration for Fill-Finish Manufacturing of Moderna's COVID-19 Vaccine Candidate [Internet]. [cited 2020 Jun 12]. Available from: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-and-catalent-announce-collaboration-fill-finish>
129. Moderna. Moderna Confirms Advanced Discussions with European Commission to Supply Europe with 80 Million Doses of mRNA Vaccine Against COVID-19 (mRNA-1273) [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 25]. Available from: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-confirms-advanced-discussions-european-commission-supply>
130. Moderna. Moderna Announces Initiation of Rolling Submission to Health Canada for mRNA Vaccine Against COVID-19 (mRNA-1273) | Moderna, Inc. [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 21]. Available from: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-initiation-rolling-submission-health-canada>
131. Moderna. Moderna Receives Confirmation of Eligibility for Submission of Marketing Authorization Application to the European Medicines Agency for mRNA Vaccine Against COVID-19 (mRNA-1273) | Moderna, Inc. [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 21]. Available from: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-receives-confirmation-eligibility-submission-marketing>
132. Moderna. Moderna Announces Supply Agreement with the Ministry of Public Health to Supply Qatar with mRNA Vaccine Against COVID-19 (mRNA-1273) [Internet]. [cited 2020 Nov 18]. Available from: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-supply-agreement-ministry-public-health-supply>
133. Moderna. UK Medicines and Healthcare products Regulatory Agency Begins Rolling Review of Moderna's mRNA Vaccine Against COVID-19 (mRNA-1273) [Internet]. [cited 2020 Nov 18]. Available from: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/uk-medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency-begins>
134. Moderna. Moderna Partners with Takeda and the Government of Japan to Supply 50 Million Doses of mRNA Vaccine Against COVID-19 (mRNA-1273) to Japan [Internet]. [cited 2020 Nov 18]. Available from: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-partners-takeda-and-government-japan-supply-50-million>

135. Moderna. Moderna Has Completed Case Accrual for First Planned Interim Analysis of its mRNA Vaccine Against COVID-19 (mRNA-1273) [Internet]. [cited 2020 Nov 18]. Available from: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-has-completed-case-accrual-first-planned-interim>
136. Moderna. Swissmedic Begins Rolling Review of Moderna's mRNA Vaccine Against COVID-19 (mRNA-1273) [Internet]. [cited 2020 Nov 18]. Available from: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/swissmedic-begins-rolling-review-modernas-mrna-vaccine-against>
137. Moderna. Moderna's COVID-19 Vaccine Candidate Meets its Primary Efficacy Endpoint in the First Interim Analysis of the Phase 3 COVE Study [Internet]. [cited 2020 Nov 18]. Available from: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/modernas-covid-19-vaccine-candidate-meets-its-primary-efficacy>
138. Moderna. Moderna Announces Longer Shelf Life for its COVID-19 Vaccine Candidate at Refrigerated Temperatures [Internet]. [cited 2020 Nov 18]. Available from: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-longer-shelf-life-its-covid-19-vaccine>
139. Moderna. Moderna Announces Supply Agreement with United Kingdom Government to Supply mRNA Vaccine Against COVID-19 (mRNA-1273) if Approved for Use [Internet]. [cited 2020 Nov 18]. Available from: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-supply-agreement-united-kingdom-government>
140. European Medicines Agency. EMA receives application for conditional marketing authorisation of Moderna COVID-19 vaccine [Internet]. [cited 2020 Dec 23]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-receives-application-conditional-marketing-authorisation-moderna-covid-19-vaccine>
141. Moderna. U.S. Government Exercises 1st Option for Additional 100 Million Doses of Moderna's COVID-19 Vaccine Candidate [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 23]. Available from: <https://investors.modernatx.com/node/10491/pdf>
142. Moderna. Moderna Confirms Supply Agreement with the Ministry of Health to Supply Singapore with mRNA Vaccine Against COVID-19 (mRNA-1273) [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 23]. Available from: <https://investors.modernatx.com/node/10501/pdf>
143. Moderna. Moderna Announces FDA Authorization of Moderna COVID-19 Vaccine in U.S. [Internet]. [cited 2020 Dec 23]. Available from: <https://investors.modernatx.com/node/10541/pdf>
144. Moderna. European Commission Exercises Option for Additional 80 Million Doses of Moderna's COVID-19 Vaccine Candidate [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 23]. Available from: <https://investors.modernatx.com/node/10531/pdf>

145. Moderna. U.S. CDC Advisory Committee on Immunization Practices Recommends Vaccination with Moderna's COVID-19 Vaccine for Persons 18 Years and Older [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 23]. Available from: <https://investors.modernatx.com/node/10546/pdf>
146. Moderna. Health Canada Authorizes Moderna COVID-19 Vaccine in Canada [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 23]. Available from: <https://investors.modernatx.com/node/10571/pdf>
147. Moderna. Recipharm and Moderna Finalize Agreement for Aseptic Drug Product Manufacturing and Fill-Finish for Supply to Countries Outside the U.S [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 14]. Available from: <https://investors.modernatx.com/node/10631/pdf>
148. Moderna Confirms 40 Million COVID-19 Vaccine Dose Supply Agreement with the Government of the Republic of Korea [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 6]. Available from: <https://investors.modernatx.com/node/10636/pdf>
149. Xia S, Duan K, Zhang Y, Zhao D, Zhang H, Xie Z, et al. Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. JAMA. 2020 Sep 8;324(10):951–60.
150. Instituto de Tecnologia do Paraná. Governo assina termo para produção de vacina contra Covid [Internet]. [cited 2020 Jul 31]. Available from: <http://www.tecpar.br/Noticia/Governo-assina-termo-para-producao-de-vacina-contra-Covid>
151. Sinopharm. UAE Ministry of Health and Prevention announces official registration of inactivated COVID-19 vaccine used in #4Humanity Trials [Internet]. [cited 2020 Dec 23]. Available from: <http://www.sinopharm.com/en/s/1395-4689-38728.html>
152. Emirates News Agency. UAE Ministry of Health and Prevention announces official registration of inactivated COVID-19 vaccine used in #4Humanity Trials [Internet]. [cited 2020 Dec 23]. Available from: <https://wam.ae/en/details/1395302893589>
153. Sinopharm. Bahrain News Agency - National Health Regulatory Authority approves Sinopharm COVID-19 vaccine [Internet]. [cited 2020 Dec 21]. Available from: <http://www.sinopharm.com/en/s/1395-4689-38736.html>
154. Sinopharm's vaccine shows protection rate of over 79% [Internet]. [cited 2021 Jan 12]. Available from: http://english.nmpa.gov.cn/2020-12/30/c_578717.htm
155. Wang H, Zhang Y, Huang B, Deng W, Quan Y, Wang W, et al. Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CorV, with Potent Protection against SARS-CoV-2. Cell. 2020 Aug 6;182(3):713-721.e9.
156. Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao GF, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-

controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020 Oct 15 [cited 2020 Oct 21];0(0). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33069281>

157. Reuters. China's Sinopharm unit completes new COVID-19 vaccine plant, doubles capacity [Internet]. [cited 2020 Jul 13]. Available from: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-china-vaccine/chinas-sinopharm-unit-completes-new-covid-19-vaccine-plant-doubles-capacity-idUSKBN2424IU>
158. United Arab Emirates. Ministry of Health & Prevention. UAE authorises emergency use of COVID19 vaccine for members of first line of defence - Ministry of Health and Prevention - UAE [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 20]. Available from: <https://www.mohap.gov.ae/en/MediaCenter/News/Pages/2567.aspx>
159. Pfizer. Pfizer Investor Day Features Significant Number of Pipeline Advances for COVID-19 Programs and Across Numerous Therapeutic Areas | Pfizer [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 23]. Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-investor-day-features-significant-number-pipeline>
160. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase 1/2 Study to Describe the Safety and Immunogenicity of a COVID-19 RNA Vaccine Candidate (BNT162b1) in Adults 18 to 55 Years of Age: Interim Report. medRxiv.
161. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Baum A, et al. Concurrent human antibody and TH1 type T-cell responses elicited by a COVID-19 RNA vaccine. medRxiv.
162. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase 1/2 study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature*. 2020 Aug 12;1–5.
163. Walsh EE, Frenck R, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. RNA-Based COVID-19 Vaccine BNT162b2 Selected for a Pivotal Efficacy Study. medRxiv.
164. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Vormehr M, et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T-cell responses. *Nature* [Internet]. 2020 Sep 30 [cited 2020 Oct 20];1–6. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2814-7>
165. Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Oct 14 [cited 2020 Oct 26]; Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2027906>
166. Vogel AB, Kanevsky I, Che Y, Swanson KA, Muik A, Vormehr M, et al. A prefusion SARS-CoV-2 spike RNA vaccine is highly immunogenic and prevents lung infection in non-human primates. bioRxiv. 2020 Jan 1;2020.09.08.280818.
167. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Dec 10;NEJMoa2034577.

168. Sahin U, Muik A, Vogler I, Derhovanessian E, Kranz LM, Vormehr M, et al. BNT162b2 induces SARS-CoV-2-neutralising antibodies and T cells in humans. medRxiv. 2020 Jan 1;2020.12.09.20245175.
169. European Comission. Investment Plan for Europe: European Investment Bank [Internet]. [cited 2020 Jun 28]. Available from: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_20_1034
170. Pfizer. Pfizer and BioNTech to Supply Japan with 120 Million Doses of their BNT162 mRNA-based Vaccine Candidate [Internet]. [cited 2020 Aug 24]. Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-supply-japan-120-million-doses-their>
171. Clarin. Coronavírus: a vacina que será testada na Argentina - Clarín [Internet]. [cited 2020 Jul 30]. Available from: https://www.clarin.com/clarin-em-portugues/reportagens/coronavirus-vacina-testada-na-argentina_0_LQaHwEuMk.html
172. Pfizer. Pfizer and BioNTech to Supply Canada with their BNT162 mRNA- Based Vaccine Candidate [Internet]. [cited 2020 Aug 24]. Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-supply-canada-their-bnt162-mrna-based>
173. Pfizer Inc. Pfizer and BioNTech to Submit Emergency Use Authorization Request Today to the U.S. FDA for COVID-19 Vaccine [Internet]. [cited 2020 Nov 20]. Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-submit-emergency-use-authorization>
174. BioNTech. BioNTech and Pfizer Initiate Rolling Submission to European Medicines Agency for SARS-CoV-2 Vaccine Candidate BNT162b2 [Internet]. [cited 2020 Oct 12]. Available from: <https://investors.biontech.de/news-releases/news-release-details/biontech-and-pfizer-initiate-rolling-submission-european>
175. BioNTech. Pfizer Canada and BioNTech Initiate Rolling Submission to Health Canada for SARS-CoV-2 Vaccine Candidate BNT162b2 [Internet]. [cited 2020 Oct 12]. Available from: <https://investors.biontech.de/news-releases/news-release-details/pfizer-canada-and-biontech-initiate-rolling-submission-health>
176. Pfizer Inc. Coronavirus COVID-19 Vaccine Update: Latest Developments [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 28]. Available from: <https://www.pfizer.com/science/coronavirus/vaccine>
177. Pfizer. Pfizer and BioNTech Announce Vaccine Candidate Against COVID-19 Achieved Success in First Interim Analysis from Phase 3 Study [Internet]. [cited 2020 Nov 12]. Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-announce-vaccine-candidate-against>
178. BioNTech. Pfizer and BioNTech Reach an Agreement to Supply the EU with 200 Million

Doses of Their BNT162b2 mRNA-based Vaccine Candidate against COVID-19 [Internet]. [cited 2020 Nov 12]. Available from: <https://investors.biontech.de/news-releases/news-release-details/pfizer-and-biontech-reach-agreement-supply-eu-200-million-doses>

179. Pfizer. Pfizer and BioNTech Conclude Phase 3 Study of COVID-19 Vaccine Candidate, Meeting All Primary Efficacy Endpoints [Internet]. [cited 2020 Nov 18]. Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-conclude-phase-3-study-covid-19-vaccine>
180. U.S. Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Announces Advisory Committee Meeting to Discuss COVID-19 Vaccine Candidate [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 25]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-announces-advisory-committee-meeting-discuss-covid-19-vaccine>
181. BioNTech. Pfizer and BioNTech Submitted Application for Conditional Marketing Authorization for COVID-19 Vaccine to the EMA [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 14]. Available from: <https://investors.biontech.de/node/8811/pdf>
182. Pfizer. Pfizer and BioNTech Achieve First Authorization in the World for a Vaccine to Combat COVID-19 [Internet]. [cited 2020 Dec 14]. Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-achieve-first-authorization-world>
183. BioNTech. Pfizer and BioNTech Achieve Health Canada Authorization for Their Vaccine to Combat COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 14]. Available from: <https://investors.biontech.de/node/8881/pdf>
184. Pfizer. Pfizer and BioNTech Celebrate Historic First Authorization in the U.S. of Vaccine to Prevent COVID-19 [Internet]. [cited 2020 Dec 14]. Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-celebrate-historic-first-authorization>
185. BioNTech. U.S. CDC Committee of Independent Health Experts Recommends Vaccination with Pfizer and BioNTech COVID-19 Vaccine for Persons Ages 16 Years and Older [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 14]. Available from: <https://investors.biontech.de/node/8941/pdf>
186. BioNTech. BioNTech and Fosun Pharma to Supply China with mRNA-based COVID-19 Vaccine [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 17]. Available from: <https://investors.biontech.de/node/8956/pdf>
187. Pfizer. Global Information About Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine (also known as BNT162b2) [Internet]. [cited 2021 Jan 14]. Available from: www.cvdvaccine.com
188. Swissmedic. Swissmedic grants authorisation for the first COVID-19 vaccine in Switzerland [Internet]. [cited 2021 Jan 8]. Available from:

https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/news/coronavirus-covid-19/covid-19-impfstoff_erstzulassung.html

189. Pfizer. Pfizer and BioNTech to Supply the European Union with 100 Million Additional Doses of COMIRNATY [Internet]. [cited 2021 Jan 14]. Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-supply-european-union-100-million>
190. World Health Organization. WHO issues its first emergency use validation for a COVID-19 vaccine and emphasizes need for equitable global access [Internet]. [cited 2021 Jan 6]. Available from: <https://www.who.int/news/item/31-12-2020-who-issues-its-first-emergency-use-validation-for-a-covid-19-vaccine-and-emphasizes-need-for-equitable-global-access>
191. McGill Covid-19 Vaccine Tracker. BioNTech/Pfizer: BNT162b2 – COVID19 Vaccine Tracker [Internet]. [cited 2021 Jan 14]. Available from: <https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/6/>
192. Vacina Pfizer-BioNTech COVID-19 [Internet]. [cited 2021 Jan 14]. Available from: <https://www.cvdvaccine.com/>
193. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Covid-19: Anvisa autoriza novo ensaio clínico de vacina [Internet]. [cited 2020 Sep 3]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/covid-19-anvisa-autoriza-novo-ensaio-clinico-de-vacina>
194. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Covid-19: Fique por dentro do mapa das vacinas em teste no Brasil [Internet]. [cited 2020 Oct 13]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/fique-por-dentro-do-mapa-das-vacinas-em-teste-no-brasil>
195. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa recebe quarta submissão contínua de vacina contra Covid-19 [Internet]. 20AD [cited 2020 Dec 15]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/anvisa-recebe-quarta-submissao-continua-de-vacina-covid-19>
196. Johnson & Johnson. Johnson & Johnson Initiates Second Global Phase 3 Clinical Trial of its Janssen COVID-19 Vaccine Candidate [Internet]. [cited 2020 Nov 26]. Available from: <https://www.jnj.com/johnson-johnson-initiates-second-global-phase-3-clinical-trial-of-its-janssen-covid-19-vaccine-candidate>
197. Johnson & Johnson Announces Its First Phase 3 COVID-19 Vaccine Trial ENSEMBLE is Fully Enrolled | Janssen [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 22]. Available from: <https://www.janssen.com/johnson-johnson-announces-its-first-phase-3-covid-19-vaccine-trial-ensemble-fully-enrolled>
198. Mercado NB, Zahn R, Wegmann F, Loos C, Chandrashekar A, Yu J, et al. Single-shot Ad26

vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. Nature. 2020 Jul 30;

199. Tostanoski LH, Wegmann F, Martinot AJ, Loos C, McMahan K, Mercado NB, et al. Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 severe clinical disease in hamsters. Nat Med. 2020 Sep 3;
200. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, Marit de Groot A, et al. Safety and immunogenicity of the Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine candidate: interim results of a phase 1/2a, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. medRxiv.
201. Bos R, Rutten L, van der Lubbe JEM, Bakkers MJG, Hardenberg G, Wegmann F, et al. Ad26 vector-based COVID-19 vaccine encoding a prefusion-stabilized SARS-CoV-2 Spike immunogen induces potent humoral and cellular immune responses. npj Vaccines. 2020 Dec 28;5(1):91.
202. Solforosi L, Kuipers H, Huber SKR, van der Lubbe JEM, Dekking L, Czapska-Casey DN, et al. Immunogenicity of one- and two-dose regimens of the Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine candidate in adult and aged rhesus macaques. bioRxiv. 2020 Jan 1;2020.11.17.368258.
203. Emergent BioSolutions. Emergent BioSolutions Signs Five-Year Agreement for Large-Scale Drug Substance Manufacturing for Johnson & Johnson's Lead COVID-19 Vaccine Candidate [Internet]. [cited 2020 Jul 14]. Available from: <https://investors.emergentbiosolutions.com/news-releases/news-release-details/emergent-biosolutions-signs-five-year-agreement-large-scale-drug>
204. Johnson & Johnson Services. Johnson & Johnson Posts Interim Results from Phase 1/2a Clinical Trial of its Janssen COVID-19 Vaccine Candidate | Johnson & Johnson [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 23]. Available from: <https://www.jnj.com/johnson-johnson-posts-interim-results-from-phase-1-2a-clinical-trial-of-its-janssen-covid-19-vaccine-candidate>
205. Johnson & Johnson. Johnson & Johnson and U.S. Department of Health & Human Services Expand Agreement to Support Next Phase of COVID-19 Vaccine Candidate Research and Development [Internet]. [cited 2020 Nov 26]. Available from: <https://www.jnj.com/johnson-johnson-and-u-s-department-of-health-human-services-expand-agreement-to-support-next-phase-of-covid-19-vaccine-candidate-research-and-development>
206. European Medicines Agency. EMA starts rolling review of Janssen's COVID-19 vaccine Ad26.COV2.S [Internet]. 20AD [cited 2020 Dec 18]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-janssens-covid-19-vaccine-ad26cov2s>
207. World Health Organization. Covax Announces Additional Deals To Access Promising Covid-19 Vaccine Candidates; Plans Global Rollout Starting Q1 2021 [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 22]. Available from: <https://www.who.int/news/item/18-12-2020-covax-announces-additional-deals-to-access-promising-covid-19-vaccine-candidates-plans-global-rollout-starting-q1-2021>

208. Johnson & Johnson Announces the Initiation of a Rolling Submission for its Single-dose Janssen COVID-19 Vaccine Candidate with Health Canada | Janssen [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 22]. Available from: <https://www.janssen.com/johnson-johnson-announces-initiation-rolling-submission-its-single-dose-janssen-covid-19-vaccine>
209. CanSino. CanSinoBIO's COVID-19 Vaccine Launched Phase III Clinical Trial in Mexico and Vaccinated the First Group of Subjects [Internet]. [cited 2020 Dec 23]. Available from: <http://www.cansinotech.com/html/1///179/180/580.html>
210. Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet*. 2020 Jun 13;395(10240):1845–54.
211. Zhu FC, Guan XH, Li YH, Huang JY, Jiang T, Hou LH, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2020 Aug 15;396(10249):479–88.
212. Wu S, Zhong G, Zhang J, Shuai L, Zhang Z, Wen Z, et al. A single dose of an adenovirus-vectored vaccine provides protection against SARS-CoV-2 challenge. *Nat Commun*. 2020 Dec 1;11(1):1–7.
213. China Banking News. China Builds World's Biggest Vaccine Plant, 100 Million Dose Capacity to Be Used for COVID-19 Vaccine [Internet]. [cited 2020 Jun 30]. Available from: <http://www.chinabankingnews.com/2020/05/21/china-builds-worlds-biggest-vaccine-plant-with-100-million-dose-capacity/>
214. CanSino Biologics. Recombinant novel coronavirus vaccine (adenovirus type 5 vector) received military specially-needed drug approval [Internet]. [cited 2020 Jul 14]. Available from: <https://www1.hkexnews.hk/listedco/listconews/sehk/2020/0629/2020062900123.pdf>
215. Saudi Press Agency. Health Ministry: We Continue Our Research and Conduct New Clinical Trial of Vaccine against Coronavirus [Internet]. [cited 2020 Aug 14]. Available from: <https://www.spa.gov.sa/viewfullstory.php?lang=en&newsid=2118650>
216. CanSino Biotech. CanSinoBIO Announces a Supply Agreement with Mexico on the Advance Purchase for COVID-19 Vaccine [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 29]. Available from: <http://www.cansinotech.com/html/1///179/180/556.html>
217. Logunov DY, Dolzhikova I V., Zubkova O V., Tukhvatullin AI, Shcheblyakov D V., Dzharullaeva AS, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. 2020 Sep 26;396(10255):887–97.

218. Sputnik V Vaccine. RDIF e o estado de Bahia do Brasil acordaram fornecimento de até 50 milhões de doses da vacina “Sputnik V» para o Brasil [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27]. Available from: <https://sputnikvaccine.com/prt/newsroom/pressreleases/rdif-e-o-estado-de-bahia-do-brasil-acordaram-fornecimento-de-at-50-milh-es-de-doses-da-vacina-sputni/>
219. Instituto de Tecnologia do Paraná. Governo do Paraná assina memorando técnico com a Rússia para estudar vacina [Internet]. [cited 2020 Aug 29]. Available from: <http://www.tecpar.br/Noticia/Governo-do-Parana-assina-memorando-tecnico-com-Russia-para-estudar-vacina>
220. Câmara dos Deputados. Câmara externa debate desenvolvimento de vacina russa para Covid-19 [Internet]. [cited 2020 Sep 30]. Available from: <https://www.camara.leg.br/noticias/686789-COMISSAO-EXTERNA-DEBATE-DESENVOLVIMENTO-DE-VACINA-RUSSA-PARA-COVID-19>
221. Russian Direct Investment Fund. Russia seals another deal to supply and test its coronavirus vaccine abroad [Internet]. 2020 [cited 2020 Sep 18]. Available from: https://rdif.ru/Eng_fullNews/5850/
222. Governo do Estado da Bahia. Secretaria da Saúde. Bahia firma parceria com a Rússia para comercializar 50 milhões de doses da vacina contra o coronavírus [Internet]. [cited 2020 Sep 21]. Available from: <http://www.saude.ba.gov.br/2020/09/11/bahia-firma-parceria-com-a-russia-para-comercializar-50-milhoes-de-doses-da-vacina-contra-o-coronavirus/>
223. Sputnik V Vaccine. RDIF e Dr. Reddy’s acertam pesquisa clínica e entrega de 100 milhões de doses da vacina Sputnik V na Índia [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27]. Available from: <https://sputnikvaccine.com/prt/newsroom/pressreleases/rdif-e-dr-reddy-s-acertam-pesquisa-cl-nica-e-entrega-de-100-milh-es-de-doses-da-vacina-sputnik-v-na-/>
224. Sputnik V Vaccine. RDIF e LAXISAM acertam fornecimento de até 35 milhões de doses da vacina Sputnik V para a República do Uzbequistão [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27]. Available from: <https://sputnikvaccine.com/prt/newsroom/pressreleases/rdif-e-laxisam-acertam-fornecimento-de-at-35-milh-es-de-doses-da-vacina-sputnik-v-para-a-rep-blica-d/>
225. Sputnik V Vaccine. RDIF e Trinity Pharmaceuticals acordam fornecimento de 25 milhões de doses da vacina Sputnik V para o Nepal [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27]. Available from: <https://sputnikvaccine.com/prt/newsroom/pressreleases/rdif-e-trinity-pharmaceuticals-acordam-fornecimento-de-25-milh-es-de-doses-da-vacina-sputnik-v-para-/>
226. Sputnik V Vaccine. RDIF e Pharco acordam fornecimento de 25 milhões de doses da vacina “Sputnik V” para o Egito [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27]. Available from: <https://sputnikvaccine.com/prt/newsroom/pressreleases/rdif-e-pharco-acordam-fornecimento-de-25-milh-es-de-doses-da-vacina-sputnik-v-para-o-egito/>
227. Sputnik V Vaccine. Sputnik Vaccine. RDIF anuncia a entrega do primeiro lote da vacina Sputnik V à Venezuela para ensaios clínicos [Internet]. [cited 2020 Oct 22]. Available from:

<https://sputnikvaccine.com/prt/newsroom/pressreleases/rdif-anuncia-a-entrega-do-primeiro-lote-da-vacina-sputnik-v-venezuela-para-ensaios-cl-nicos/>

228. Russian Direct Investment Fund. Ministry of Health and Prevention of the UAE approves Phase III clinical trials of the Sputnik V vaccine in the UAE [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27]. Available from: https://rdif.ru/Eng_fullNews/5889/
229. Empresa Brasil de Comunicação. União Química deve pedir registro da vacina russa à Anvisa em novembro | Agência Brasil [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27]. Available from: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2020-10/uniao-quimica-deve-pedir-registro-da-vacina-russa-anvisa-em-novembro>
230. União Química S/A. Parceria para produção da Sputnik [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27]. Available from: <https://www.uniaoquimica.com.br/novidades/pareceria-vacina-sputnik-uniao-quimica/>
231. FirstWord Pharma. Kazakhstan says it has secured supplies of Russian COVID-19 vaccine [Internet]. [cited 2020 Aug 31]. Available from: <https://www.firstwordpharma.com/node/1752443>
232. Sputnik V Vaccine. Pedido russo para a pré-qualificação da vacina “Sputnik V” pela OMS é um dos primeiros desde o início das solicitações [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 19]. Available from: <https://sputnikvaccine.com/prt/newsroom/pressreleases/pedido-russo-para-a-pr-qualifica-o-da-vacina-sputnik-v-pela-oms-um-dos-primeiros-desde-o-in-cio-das-/>
233. Sputnik V Vaccine. RDIF e União Química submetem os documentos para o registro da vacina “Sputnik V” ao regulador brasileiro [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 19]. Available from: <https://sputnikvaccine.com/prt/newsroom/pressreleases/rdif-e-uni-o-qu-mica-submetem-os-documentos-para-o-registro-da-vacina-sputnik-v-ao-regulador-brasile/>
234. Sputnik V Vaccine. Eficácia da vacina Sputnik V contra o coronavírus foi de 92% durante a primeira análise provisória de dados de ensaios clínicos de fase 3 na Federação Russa [Internet]. [cited 2020 Nov 26]. Available from: <https://sputnikvaccine.com/prt/newsroom/pressreleases/efic-cia-da-vacina-sputnik-v-contra-o-coronav-rus-foi-de-92-durante-a-primeira-an-lise-provis-ria-de/>
235. Sputnik V Vaccine. RDIF e GL Rapha (Hankook Korus) acertam produção de mais de 150 milhões de doses da vacina “Sputnik V” por ano na Coreia do Sul [Internet]. [cited 2020 Nov 26]. Available from: <https://sputnikvaccine.com/prt/newsroom/pressreleases/rdif-e-gl-rapha-hankook-korus-acertam-produ-o-de-mais-de-150-milh-es-de-doses-da-vacina-sputnik-v-po/>
236. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa realiza reunião sobre vacina Sputnik V [Internet]. [cited 2020 Nov 19]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/anvisa-realiza-reuniao-sobre-vacinasputnik-v>

237. Sputnik V Vaccine. Segunda análise provisória de dados do ensaio clínico demonstrou uma eficácia de 91,4% para a “Sputnik V” 28º dia 28 após a primeira injeção. A eficácia da vacina no 42º dia após a primeira injeção excede 95% [Internet]. [cited 2021 Jan 8]. Available from: <https://sputnikvaccine.com/prt/newsroom/pressreleases/segunda-analise-provis-ria-de-dados-do-ensaio-cl-nico-demonstrou-uma-efic-cia-de-91-4-para-a-sputnik/>
238. Sputnik V Vaccine. RDIF e Hetero chegaram ao acordo de produzir mais de 100 milhões de doses da vacina Sputnik V [Internet]. [cited 2021 Jan 12]. Available from: <https://sputnikvaccine.com/prt/newsroom/pressreleases/rdif-e-hetero-chegaram-ao-acordo-de-produzir-mais-de-100-milh-es-de-doses-da-vacina-sputnik-v/>
239. Sputnik V Vaccine. RDIF e o Governo da Argentina assinaram contrato para o fornecimento de 10 milhões de doses da vacina Sputnik V [Internet]. [cited 2021 Jan 12]. Available from: <https://sputnikvaccine.com/prt/newsroom/pressreleases/rdif-e-o-governo-da-argentina-assinaram-contrato-para-o-fornecimento-de-10-milh-es-de-doses-da-vacin/>
240. Sputnik V Vaccine. Primeiro lote de 300.000 doses da vacina “Sputnik V” é entregue à Argentina [Internet]. [cited 2021 Jan 12]. Available from: <https://sputnikvaccine.com/prt/newsroom/pressreleases/primeiro-lote-de-300000-doses-da-vacina-sputnik-v-entregue-argentina/>
241. Sputnik V Vaccine. Vacina “Sputnik V” recebe em Belarus o primeiro certificado de registro no exterior [Internet]. [cited 2021 Jan 12]. Available from: <https://sputnikvaccine.com/prt/newsroom/pressreleases/vacina-sputnik-v-recebe-em-belarus-o-primeiro-certificado-de-registro-no-/>
242. Sputnik V Vaccine. A Argentina registrou a vacina Sputnik V com base em dados dos ensaios clínicos russos [Internet]. [cited 2021 Jan 12]. Available from: <https://sputnikvaccine.com/prt/newsroom/pressreleases/a-argentina-registrou-a-vacina-sputnik-v-com-base-em-dados-dos-ensaios-cl-nicos-russos-/>
243. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa recebe pedido de estudo da vacina Sputnik V [Internet]. [cited 2021 Jan 15]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/anvisa-recebe-pedido-de-estudo-da-vacina-sputnik-v>
244. Novavax. Novavax Announces Positive Phase 1 Data for its COVID-19 Vaccine Candidate [Internet]. [cited 2020 Sep 26]. Available from: <https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-announces-positive-phase-1-data-its-covid-19-vaccine>
245. Novavax. Novavax to Present COVID-19 Vaccine Candidate Progress at 2nd ISV COVID-19 Vaccines Virtual Congress | Novavax Inc. - IR Site [Internet]. [cited 2020 Jul 20]. Available from: <https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-present-covid-19-vaccine-candidate-progress-2nd-isv>
246. Novavax. Novavax Initiates Phase 3 Efficacy Trial of COVID-19 Vaccine in the United Kingdom [Internet]. [cited 2020 Sep 29]. Available from: <https://ir.novavax.com/news->

releases/news-release-details/novavax-initiates-phase-3-efficacy-trial-covid-19-vaccine-united

247. Novavax. Novavax Announces COVID-19 Vaccine Clinical Development Progress [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 23]. Available from: <https://ir.novavax.com/node/15321/pdf>
248. Novavax Announces Initiation of PREVENT-19 Pivotal Phase 3 Efficacy Trial of COVID-19 Vaccine in the United States and Mexico [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 7]. Available from: <https://ir.novavax.com/node/15391/pdf>
249. Tian J-H, Patel N, Haupt R, Zhou H, Weston S, Lague J, et al. SARS-CoV-2 spike glycoprotein vaccine candidate NVX-CoV2373 elicits 1 immunogenicity in baboons and protection in mice. bioRxiv.
250. Keech C, Glenn GM, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, et al. First-in-Human Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine Authors, highest degree, and affiliation/institution. medRxiv.
251. Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, et al. Phase 1–2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. N Engl J Med. 2020 Sep 2;
252. Bangaru S, Ozorowski G, Turner HL, Antanasijevic A, Huang D, Wang X, et al. Structural analysis of full-length SARS-CoV-2 spike protein from an advanced vaccine candidate. Science (80-) [Internet]. 2020 Oct 20 [cited 2020 Oct 28];eabe1502. Available from: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.abe1502>
253. Glenn G. Novavax. NVX-CoV2373 Vaccine for COVID-19 [Internet]. 2020 May [cited 2020 Jun 29]. Available from: <https://novavax.com/download/files/2020-05-13WVCWebinarCOVID19v3.pdf>
254. Serum Institute Of India. Novavax signs COVID-19 vaccine supply deal with India’s Serum Institute [Internet]. [cited 2020 Aug 12]. Available from: https://www.seruminstitute.com/news_novavax-signs-covid-19-vaccine-supply-deal-with-indias-serum-institute.php
255. Novavax. Clinical Study Protocol [Internet]. [cited 2020 Nov 12]. Available from: <https://www.novavax.com/sites/default/files/2020-11/2019nCoV302Phase3UKVersion2FinalCleanRedacted.pdf>
256. Novavax. Novavax Provides Phase 3 COVID-19 Vaccine Clinical Development Update [Internet]. [cited 2020 Nov 30]. Available from: <https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-provides-phase-3-covid-19-vaccine-clinical-development>
257. Novavax. Novavax and Commonwealth of Australia Announce Agreement in Principle for Acquisition of Novavax COVID-19 Vaccine [Internet]. [cited 2020 Nov 11]. Available from:

<https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-and-commonwealth-australia-announce-agreement-principle>

258. Novavax. Novavax Announces Agreement with Government of New Zealand for 10.7 Million Doses of COVID-19 Vaccine [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 23]. Available from: <https://ir.novavax.com/node/15381/pdf>
259. Yadav P, Kumar S, Patil D, Mohandas S, Shete A, Bhati G, et al. Remarkable immunogenicity and protective efficacy of BBV152, an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in rhesus macaques. Nat Res - under Rev.
260. Ganneru B, Jogdand H, Dharam VK, Molugu NR, Prasad SD, Vellimudu S, et al. Evaluation of Safety and Immunogenicity of an Adjuvanted, TH-1 Skewed, Whole Virion Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine - BBV152. bioRxiv. 2020 Jan 1;2020.09.09.285445.
261. Ella R, Mohan K, Jogdand H, Prasad S, Reddy S, Sarangi VK, et al. Safety and immunogenicity trial of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine-BBV152: a phase 1, double-blind, randomised control trial. medRxiv. 2020 Jan 1;2020.12.11.20210419.
262. Ella R, Reddy S, Jogdand H, Sarangi V, Ganneru B, Prasad S, et al. Safety and immunogenicity clinical trial of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152 (a phase 2, double-blind, randomised controlled trial) and the persistence of immune responses from a phase 1 follow-up report. medRxiv. 2020 Jan 1;2020.12.21.20248643.
263. Bharat Biotech. COVAXIN[®] to boost the immune response and longer-lasting immunity with ViroVax 's adjuvant [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 18]. Available from: <https://www.bharatbiotech.com/images/press/COVAXIN-to-boost-the-immune-response-and-longer-lasting-immunity-with-ViroVax-adjuvant.pdf>
264. Bharat Biotech. Ocugen and Bharat Biotech to Co-Develop Covaxin[™], A Whole-Virion Inactivated Covid-19 Vaccine, For The US Market [Internet]. [cited 2021 Jan 12]. Available from: <https://www.bharatbiotech.com/images/press/bharat-biotech-and-ocugen-co-develop-covaxin.pdf>
265. Ward BJ, Gobeil P, Séguin A, Atkins J, Boulay I, Charbonneau P-Y, et al. Phase 1 trial of a Candidate Recombinant Virus-Like Particle Vaccine for Covid-19 1 Disease Produced in Plants 2 3. medRxiv.
266. Medicago. Medicago begins Phase I clinical trials for its COVID-19 vaccine candidate [Internet]. [cited 2020 Jul 28]. Available from: <https://www.medicago.com/en/newsroom/medicago-begins-phase-i-clinical-trials-for-its-covid-19-vaccine-candidate/>
267. Medicago. Medicago signs agreements with the Government of Canada to supply up to 76 million doses of its recombinant plant-derived COVID-19 vaccine [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 29]. Available from: <https://www.medicago.com/en/newsroom/medicago-signs->

agreements-with-the-government-of-canada-to-supply-up-to-76-million-doses-of-its-recombinant-plant-derived-covid-19-vaccine/

268. Medicago announces positive Phase 1 results for its COVID-19 vaccine candidate [Internet]. [cited 2020 Nov 26]. Available from: <https://www.medicago.com/en/newsroom/medicago-announces-positive-phase-1-results-for-its-covid-19-vaccine-candidate/>
269. Medicago. Medicago and GSK announce start of Phase 2/3 clinical trials of adjuvanted COVID-19 vaccine candidate [Internet]. [cited 2020 Nov 19]. Available from: <https://www.medicago.com/en/newsroom/medicago-and-gsk-announce-start-of-phase-2-3-clinical-trials-of-adjuvanted-covid-19-vaccine-candidate/>
270. Curevac AG. CureVac Initiates Phase 2a Clinical Trial of COVID-19 Vaccine Candidate – CureVac [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 30]. Available from: <https://www.curevac.com/en/2020/09/29/curevac-initiates-phase-2a-clinical-trial-of-covid-19-vaccine-candidate/>
271. Smith TRF, Patel A, Ramos S, Elwood D, Zhu X, Yan J, et al. Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19. *Nat Commun.* 2020 May;11(1):2601.
272. Patel A, Walters J, Reuschel EL, Schultheis K, Parzych E, Gary EN, et al. Intradermal-delivered DNA vaccine provides anamnestic protection in a rhesus macaque SARS-CoV-2 challenge model. *bioRxiv.*
273. Tebas P, Yang SP, Boyer JD, Reuschel EL, Patel A, Christensen-Quick A, et al. Safety and immunogenicity of INO-4800 DNA vaccine against SARS-CoV-2: A preliminary report of an open-label, Phase 1 clinical trial. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 12];0(0):100689. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100689>
274. Inovio Pharmaceuticals. INOVIO adiciona Thermo Fisher Scientific ao Global Manufacturing Consortium [Internet]. 2020 [cited 2020 Sep 10]. Available from: <http://ir.inovio.com/news-releases/news-releases-details/2020/INOVIO-Adds-Thermo-Fisher-Scientific-To-Global-Manufacturing-Consortium/default.aspx>
275. Inovio. Inovio Pharmaceuticals, Inc. - INOVIO Announces Initiation of Phase 2 Segment of its Phase 2/3 Clinical Trial for its COVID-19 DNA Vaccine Candidate, INO-4800; Trial Will Be Funded by the U.S. Department of Defense [Internet]. [cited 2020 Nov 18]. Available from: <http://ir.inovio.com/news-releases/news-releases-details/2020/INOVIO-Announces-Initiation-of-Phase-2-Segment-of-its-Phase-23-Clinical-Trial-for-its-COVID-19-DNA-Vaccine-Candidate-INO-4800-Trial-Will-Be-Funded-by-the-U.S.-Department-of-Defense/default.aspx>
276. Inovio Pharmaceuticals. INOVIO Expands Global Manufacturing Consortium For Its COVID-19 Vaccine Candidate INO-4800 With Addition of Kaneka Eurogentec S.A. [Internet]. [cited 2021 Jan 11]. Available from: <http://ir.inovio.com/news-releases/news-releases-details/2020/INOVIO-Expands-Global-Manufacturing-Consortium-For-Its-COVID-19-Vaccine-Candidate-INO-4800-With-Addition-of-Kaneka-Eurogentec-S.A/default.aspx>

277. CureVac. CureVac Reports Positive Preclinical Data for its COVID-19 Vaccine Candidate, CVnCoV [Internet]. [cited 2020 Oct 30]. Available from: <https://www.curevac.com/en/2020/10/23/curevac-reports-positive-preclinical-data-for-its-covid-19-vaccine-candidate-cvncov/>
278. CureVac. CureVac Reports Positive Interim Phase 1 Data for its COVID-19 Vaccine Candidate, CVnCoV [Internet]. [cited 2020 Nov 25]. Available from: <https://www.curevac.com/en/2020/11/02/curevac-reports-positive-interim-phase-1-data-for-its-covid-19-vaccine-candidate-cvncov/>
279. Rauch S, Roth N, Schwendt K, Fotin-Mleczek M, Mueller SO, Petsch B. mRNA based SARS-CoV-2 vaccine candidate CVnCoV induces high levels of virus neutralizing antibodies and mediates protection in rodents. bioRxiv [Internet]. 2020 Oct 23 [cited 2020 Oct 28];2020.10.23.351775. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.10.23.351775>
280. Kremsner P, Mann P, Bosch J, Fendel R, Gabor JJ, Kreidenweiss A, et al. Phase 1 Assessment of the Safety and Immunogenicity of an mRNA- Lipid Nanoparticle Vaccine Candidate Against SARS-CoV-2 in Human Volunteers. medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.11.09.20228551. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/11/09/2020.11.09.20228551.abstract>
281. Rauch S, Gooch K, Hall Y, Salguero FJ, Dennis MJ, Gleeson F V, et al. mRNA vaccine CVnCoV protects non-human primates from SARS-CoV-2 challenge infection. bioRxiv. 2020 Jan 1;2020.12.23.424138.
282. Curevac AG. CureVac Expected to Receive up to 252 million Euros from the German Federal Ministry of Research for Further COVID-19 Vaccine Development and Production Capacity Expansion – CureVac [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 30]. Available from: <https://www.curevac.com/en/2020/09/04/curevac-expected-to-receive-up-to-252-million-euros-from-the-german-federal-ministry-of-research-for-further-covid-19-vaccine-development-and-production-capacity-expansion/>
283. CureVac. GSK and CureVac announce strategic mRNA technology collaboration [Internet]. [cited 2020 Jun 29]. Available from: <https://www.curevac.com/en/2020/07/20/gsk-and-curevac-announce-strategic-mrna-technology-collaboration/>
284. CureVac. CureVac’s COVID-19 Vaccine Candidate, CVnCoV, Suitable for Standard Fridge Temperature Logistics. 2020 Nov.
285. CureVac. European Commission Announces That Tomorrow It Will Authorize the Agreement with CureVac for the Supply of up to 405 Million Doses of mRNA-Based COVID-19 Vaccine Candidate, CVnCoV [Internet]. [cited 2020 Nov 25]. Available from: <https://www.curevac.com/en/2020/11/16/european-commission-announces-that-tomorrow-it-will-authorize-the-agreement-with-curevac-for-the-supply-of-up-to-405-million-doses-of-mrna-based-covid-19-vaccine-candidate-cvncov/>

286. CureVac. CureVac Establishes European-Based Network to Ramp Up Manufacturing of its COVID-19 Vaccine Candidate, CVnCoV [Internet]. [cited 2020 Nov 25]. Available from: <https://www.curevac.com/en/2020/11/17/curevac-establishes-european-based-network-to-ramp-up-manufacturing-of-its-covid-19-vaccine-candidate-cvncov/>
287. CureVac. CureVac and WACKER Sign Manufacturing Contract for CureVac’s COVID-19 Vaccine Candidate, CVnCoV – joint press release [Internet]. [cited 2021 Jan 11]. Available from: <https://www.curevac.com/en/2020/11/23/curevac-and-wacker-sign-manufacturing-contract-for-curevacs-covid-19-vaccine-candidate-cvncov/>
288. CureVac. CureVac and Fareva Sign Agreement For Fill & Finish Manufacturing of Curevac’s COVID-19 Vaccine Candidate, CVnCoV – joint press release [Internet]. [cited 2021 Jan 15]. Available from: <https://www.curevac.com/en/2020/12/09/curevac-and-fareva-sign-agreement-for-fill-finish-manufacturing-of-curevacs-covid-19-vaccine-candidate-cvncov-joint-press-release/>
289. National Health Commission of People’s Republic of China. Vaccine to undergo 3rd phase of trials [Internet]. [cited 2020 Nov 27]. Available from: http://en.nhc.gov.cn/2020-11/20/c_82209.htm
290. Yang S, Li Y, Dai L, Wang J, He P, Li C, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant tandem-repeat dimeric RBD protein vaccine against COVID-19 in adults: pooled analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 1 and 2 trials. medRxiv. 2020 Jan 1;2020.12.20.20248602.
291. Pu J, Yu Q, Yin Z, Zhang Y, Li X, Li D, et al. An in-depth investigation of the safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine. medRxiv. 2020 Jan 1;2020.09.27.20189548.
292. Che Y, Liu X, Pu Y, Zhou M, Zhao Z, Jiang R, et al. Randomized, double-blinded and placebo-controlled phase II trial of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults. Clin Infect Dis. 2020 Nov 9;
293. Clover Biopharma. CEPI extends partnership with Clover Biopharmaceuticals to fund COVID-19 vaccine candidate through global Phase 2/3 study to licensure [Internet]. [cited 2020 Nov 6]. Available from: <http://www.cloverbiopharma.com/index.php?m=content&c=index&a=show&catid=11&id=52>
294. Liang JG, Su D, Song T-Z, Zeng Y, Huang W, Wu J, et al. S-Trimer, a COVID-19 subunit vaccine candidate, induces protective immunity in nonhuman primates. bioRxiv.
295. Richmond P, Hetchual L, Dong M, Ma B, Hu B, Smolenov I, et al. A first-in-human evaluation of the safety and immunogenicity of SCB-2019, an adjuvanted, recombinant SARS-CoV-2 trimeric S-protein subunit vaccine for COVID-19 in healthy adults; a phase 1, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. medRxiv. 2020 Jan 1;2020.12.03.20243709.

296. Minas terá prioridade na compra de vacina da Covaxx - Gerais - Estado de Minas [Internet]. [cited 2020 Sep 24]. Available from: https://www.em.com.br/app/noticia/gerais/2020/09/14/interna_gerais,1185326/minas-tera-prioridade-na-compra-de-vacina-da-covaxx.shtml
297. COVAXX - COVAXX and Aurobindo Pharma Announce COVID-19 Vaccine Partnership [Internet]. [cited 2021 Jan 8]. Available from: <https://covaxx.reportablenews.com/pr/covaxx-and-aurobindo-pharma-announce-covid-19-vaccine-partnership>
298. Arcturus Therapeutics. Arcturus Therapeutics Announces Positive Interim ARCT-021 (LUNAR-COV19) Phase 1/2 Study Results for Both Single Shot and Prime-boost Regimens, and Up to \$220 Million in Additional Financial Commitments from Singapore [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 28]. Available from: <https://ir.arcturusrx.com/node/10176/pdf>
299. de Alwis R, Gan ES, Chen S, Leong YS, Tan HC, Zhang SL, et al. A Single Dose of Self-Transcribing and Replicating RNA Based SARS-CoV-2 Vaccine Produces Protective Adaptive Immunity In Mice. bioRxiv. 2020 Jan 1;2020.09.03.280446.
300. Recipharm. Recipharm signs agreement with Arcturus Therapeutics to support the manufacture of LUNAR[®]-COV19 (ARCT-021) vaccine candidate [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 26]. Available from: <https://www.recipharm.com/press/recipharm-signs-agreement-arcturus-therapeutics-support-manufacture-lunar-ov19-arct-021>
301. Har-Noy M, Or R. Allo-priming as a universal anti-viral vaccine: Protecting elderly from current COVID-19 and any future unknown viral outbreak. J Transl Med. 2020 May 12;18(1):196.
302. Seo YB, Suh YS, Ryu JI, Jang H, Oh H, Koo B-S, et al. Soluble Spike DNA vaccine provides long-term protective immunity against SAR-CoV-2 in mice and nonhuman primates. bioRxiv. 2020 Oct 10;
303. ZydusCadila. Zydus starts human dosing of its vaccine “ZyCoV-D” [Internet]. [cited 2020 Jul 28]. Available from: www.zyduscadila.com
304. Zydus Cadila. Zydus Cadila Announces Completion of Dosing in Phase I Clinical Trial of ZyCoV-D [Internet]. 2020 Aug [cited 2020 Nov 26]. Available from: www.zyduscadila.com
305. British American Tobacco. British American Tobacco - BAT progresses COVID-19 candidate vaccine into Phase I [Internet]. [cited 2021 Jan 15]. Available from: https://www.bat.com/group/sites/UK__9D9KCY.nsf/vwPagesWebLive/DOBWBPMP
306. Russia begins mass trials of second coronavirus vaccine | Reuters [Internet]. [cited 2021 Jan 18]. Available from: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-russia-cases-idUSKBN28A0P0>

307. Finlay. Proceso de Reclutamiento para el Ensayo Clínico del candidato vacunal anti SARS-CoV- 2 [Internet]. [cited 2020 Sep 29]. Available from: <https://www.finlay.edu.cu/blog/proceso-de-reclutamiento-para-el-ensayo-clinico-del-candidato-vacunal-anti-sars-cov-2/>
308. Kalnin K V, Plitnik T, Kishko M, Zhang J, Zhang D, Anosova NG, et al. Immunogenicity of novel mRNA COVID-19 vaccine MRT5500 in mice and non-human primates. [cited 2020 Oct 21]; Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.10.14.337535>
309. GlaxoSmithKline plc. Sanofi and GSK in advanced discussions with European Union to supply up to 300 million doses of COVID-19 vaccine | GSK [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 18]. Available from: <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/sanofi-and-gsk-in-advanced-discussions-with-european-union-to-supply-up-to-300-million-doses-of-covid-19-vaccine/>
310. GlaxoSmithKline plc. Sanofi and GSK confirm agreement with European Union to supply up to 300 million doses of adjuvanted COVID-19 vaccine [Internet]. [cited 2020 Oct 23]. Available from: <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/sanofi-and-gsk-confirm-agreement-with-european-union-to-supply-up-to-300-million-doses-of-adjuvanted-covid-19-vaccine/>
311. GlaxoSmithKline plc. Sanofi and GSK sign agreements with the Government of Canada to supply up to 72 million doses of adjuvanted COVID-19 vaccine [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 23]. Available from: <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/sanofi-and-gsk-sign-agreements-with-the-government-of-canada-to-supply-up-to-72-million-doses-of-adjuvanted-covid-19-vaccine/>
312. Sanofi. Sanofi and GSK to support COVAX with 200 million doses of adjuvanted, recombinant protein-based COVID-19 vaccine [Internet]. [cited 2021 Jan 13]. Available from: <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2020/2020-10-28-07-00-00>
313. Sanofi and GSK announce a delay in their adjuvanted recombinant protein-based COVID-19 vaccine program to improve immune response in the elderly - Sanofi [Internet]. [cited 2021 Jan 13]. Available from: <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2020/2020-12-11-07-00-00>
314. Merck. Merck's SARS-CoV-2/COVID-19 Research Efforts: Timeline [Internet]. [cited 2020 Nov 27]. Available from: https://www.merck.com/wp-content/uploads/sites/5/2020/10/MRK_Timeline_COVID_D08_VF.pdf
315. Biological E. CEPI partners with Biological E. Limited to advance development and manufacture of Covid-19 vaccine candidate [Internet]. [cited 2021 Jan 11]. Available from: <https://www.biologicale.com/news.html>
316. Yang JJ, Wang W, Chen Z, Lu S, Yang F, Bi Z, et al. A vaccine targeting the RBD of the S protein of SARS-CoV-2 induces protective immunity. Nature. 2020 Jul 29;1–6.

317. Valneva. Valneva Initiates Fase 1/2 Clinical Study of Inactivated, Adjuvanted COVID-19 Vaccine Candidate [Internet]. [cited 2021 Jan 12]. Available from: <https://valneva.com/press-release/valneva-initiates-phase-1-2-clinical-study-of-inactivated-adjuvanted-covid-19-vaccine-candidate/>
318. Celid. Cellid “Ministério de Segurança de Alimentos e Medicamentos aprova condução de fase clínica 1/2 da vacina contra a Covid-19, AdCLD-CoV19” [Internet]. [cited 2021 Jan 12]. Available from: <http://www.celid.co.kr/contact/s02/v/79>
319. Cellid. Confirmação da eficácia protetora no teste de infecção de primatas para a vacina COVID-19 [Internet]. [cited 2021 Jan 12]. Available from: <http://www.celid.co.kr/contact/s02/v/84>
320. Globe Newire. TRACER to support Akston Biosciences’ Phase 1 clinical study of AKS-452, an innovative anti-COVID-19 vaccine [Internet]. [cited 2021 Jan 12]. Available from: <http://www.globenewswire.com/news-release/2020/09/01/2087205/0/en/TRACER-to-support-Akston-Biosciences-Phase-1-clinical-study-of-AKS-452-an-innovative-anti-COVID-19-vaccine.html>
321. McKay PF, Hu K, Blakney AK, Samnuan K, Brown JC, Penn R, et al. Self-amplifying RNA SARS-CoV-2 lipid nanoparticle vaccine candidate induces high neutralizing antibody titers in mice. *Nat Commun.* 2020 Dec 1;11(1):1–7.
322. Imperial College London. Manufacturing and distribution | Faculty of Medicine | Imperial College London [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 17]. Available from: <https://www.imperial.ac.uk/covid-19-vaccine-trial/manufacturing-and-distribution/>
323. Enesi Pharma. Enesi Pharma and Imperial College London Collaborate to Develop Thermostable RNA Vaccines with Potential to Eliminate Cold Chain and Transform Global Vaccination Logistics for COVID-19 [Internet]. [cited 2021 Jan 14]. Available from: <https://www.enesipharma.com/enesi-pharma-and-imperial-college-london-collaborate-to-develop-thermostable-rna-vaccines-with-potential-to-eliminate-cold-chain-and-transform-global-vaccination-logistics-for-covid-19/>
324. Symvivo. First Healthy Volunteer Dosed in Phase 1 Clinical Trial of Symvivo’s Oral COVID-19 Vaccine Candidate [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 26]. Available from: <https://www.symvivo.com/news/first-healthy-volunteer-dosed-in-symvivos-phase-1-clinical-trial>
325. Symvivo. Symvivo Receives Funding for COVID-19 Vaccine Program [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 29]. Available from: <https://www.symvivo.com/news/symvivo-corporation-receives-funding-for-covid-19-vaccine-program>
326. Symvivo. Announcing Research Collaboration with Janssen [Internet]. [cited 2021 Jan 14]. Available from: <https://www.symvivo.com/news/announcing-research-collaboration-with-janssen>

327. Zhang NN, Li XF, Deng YQ, Zhao H, Huang YJ, Yang G, et al. A Thermostable mRNA Vaccine against COVID-19. *Cell*. 2020 Sep 3;182(5):1271-1283.e16.
328. Sypharma Pty Ltd. Sypharma partners with Vaxine Pty Ltd. to manufacture COVID-19 vaccine product | Sypharma Pty Ltd [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 28]. Available from: <https://www.sypharma.com.au/sypharma-partners-with-vaxine-pty-ltd-to-manufacture-covid-19-vaccine-product/>
329. Flinders University. \$1m for Covax-19 vaccine work [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 29]. Available from: <https://blogs.flinders.edu.au/fit/2020/09/03/1m-for-covax-19-vaccine-work/>
330. Medigen. MVC Obtained TFDA Phase 2 IND Approval for COVID19 Vaccine [Internet]. [cited 2021 Jan 14]. Available from: http://www.medigenvac.com/public/en/news/detail/65?from_sort=2
331. Kuo T-Y, Lin M-Y, Coffman RL, Campbell JD, Traquina P, Lin Y-J, et al. Development of CpG-adjuvanted stable prefusion SARS-CoV-2 spike antigen as a subunit vaccine against COVID-19. *Sci Rep*. 2020;10(1):20085.
332. Medigen. MVC and NIHE Partner to Develop COVID-19 Vaccine in Vietnam [Internet]. [cited 2020 Nov 27]. Available from: http://www.medigenvac.com/public/en/news/detail/62?from_sort=2
333. Reithera. Update on The GRAd-COV2 COVID-19 Vaccine Candidate [Internet]. [cited 2020 Nov 27]. Available from: <https://www.reithera.com/2020/11/24/reithera-announces-its-grad-cov2-covid-19-vaccine-candidate-is-well-tolerated-and-induces-clear-immune-responses-in-healthy-subjects-aged-18-55-years-phase-1-trial-to-advance-into-elderly-subjects-age/>
334. Capone S, Raggioli A, Gentile M, Battella S, Lahm A, Sommella A, et al. Immunogenicity of a new gorilla adenovirus vaccine candidate for COVID-19. *bioRxiv*. 2020 Jan 1;2020.10.22.349951.
335. Univercells . ReiThera, Leukocare & Univercells announce fast-track development of a COVID-19 vaccine - Univercells [Internet]. [cited 2020 Sep 1]. Available from: <https://www.univercells.com/newsroom/reithera-leukocare-and-univercells-announce-fast-track-development-of-a-covid-19-vaccine/>
336. Vaxart. Vaxart Announces Additional Data from Hamster Challenge Study of its Oral COVID-19 Vaccine | Vaxart, Inc. [Internet]. [cited 2020 Nov 27]. Available from: <https://investors.vaxart.com/news-releases/news-release-details/vaxart-announces-additional-data-hamster-challenge-study-its>
337. Moore AC, Dora EG, Peinovich N, Tucker KP, Lin K, Cortese M, et al. Pre-clinical studies of a recombinant adenoviral mucosal vaccine to prevent SARS-CoV-2 infection. *bioRxiv*.

338. Vaxart. Vaxart Announces Positive Hamster Challenge Study Data for its Oral COVID-19 Vaccine [Internet]. [cited 2020 Oct 29]. Available from: <https://investors.vaxart.com/news-releases/news-release-details/vaxart-announces-positive-hamster-challenge-study-data-its-oral>
339. Vaxart. Vaxart's COVID-19 Vaccine Selected for the U.S. Government's Operation Warp Speed | Vaxart, Inc. [Internet]. [cited 2020 Jul 13]. Available from: <https://investors.vaxart.com/news-releases/news-release-details/vaxarts-covid-19-vaccine-selected-us-governments-operation-warp>
340. Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. UKE - Pressemitteilung - Erste Probanden erhalten im Rahmen der klinischen Phase-I-Studie Impfstoff gegen COVID-19 [Internet]. [cited 2020 Nov 27]. Available from: https://www.uke.de/allgemein/presse/pressemitteilungen/detailseite_100100.html
341. ImmunityBio. ImmunityBio, NantKwest Announce Positive Interim Phase 1 Safety Data of hAd5 COVID-19 Vaccine Dose Study - ImmunityBio [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 27]. Available from: <https://immunitybio.com/immunitybio-nantkwest-announce-positive-interim-phase-1-safety-data-of-had5-covid-19-vaccine-dose-study/>
342. Rice A, Verma M, Shin A, Zakin L, Sieling P, Tanaka S, et al. A Next Generation Bivalent Human Ad5 COVID-19 Vaccine Delivering Both Spike and Nucleocapsid Antigens Elicits Th1 Dominant CD4+, CD8+ T-cell and Neutralizing Antibody Responses. bioRxiv.
343. ImmunityBio I. ImmunityBio e NantKwest anunciam o primeiro paciente administrado no ensaio clínico de fase 1 do novo candidato à vacina COVID-19 hAd5 - ImmunityBio [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 25]. Available from: <https://immunitybio.com/immunitybio-nantkwest-announce-first-patient-dosed-in-phase-1-clinical-trial-of-novel-covid-19-vaccine-candidate-had5/>
344. Entos Pharma. Entos Pharmaceuticals Awarded up to \$5M in NRC IRAP funding to Conduct Phase I Clinical Trial of COVID-19 DNA Vaccine [Internet]. [cited 2020 Oct 23]. Available from: <https://www.entospharma.com/news/entos-pharmaceuticals-awarded-funding-to-conduct-phase-1-clinical-trial-of-covid-19-dna-vaccine>
345. Entos. Entos Working with Applied Pharmaceutical Innovation to Enable In-house Development and Manufacturing Capability of COVID-19 DNA Vaccine [Internet]. [cited 2020 Nov 27]. Available from: <https://www.entospharma.com/news/entos-working-with-applied-pharmaceutical-innovation-to-enable-in-house-development-and-manufacturing-capability-of-covid-19-dna-vaccine>
346. Codagenix. Serum Institute of India Initiates Manufacturing of Codagenix's Intranasal Live-Attenuated COVID-19 Vaccine Candidate [Internet]. [cited 2020 Nov 27]. Available from: <https://codagenix.com/news/>
347. Codagenix. Codagenix and Serum Institute of India Announce Commencement of First-in-

Human Trial of COVI-VAC, A Single Dose, Intranasal Live Attenuated Vaccine for COVID-19 [Internet]. [cited 2021 Jan 12]. Available from: <https://codagenix.com/news/>

348. Providence Cancer Institute. FDA Approves Providence Cancer Institute COVID-19 Vaccine Trial [Internet]. [cited 2020 Nov 27]. Available from: <https://www.providence.org/news/uf/636983944>
349. Watterson D, Wijesundara D, Modhiran N, Mordant F, Li Z, Avumegah M, et al. Molecular clamp stabilised Spike protein for protection against SARS-CoV-2. *Res Sq.* 2020;
350. The University of Queensland. Update on University of Queensland COVID-19 vaccine [Internet]. [cited 2021 Jan 5]. Available from: <https://www.uq.edu.au/news/article/2020/12/update-uq-covid-19-vaccine>
351. Verma A, Singh A. *Animal Biotechnology - Models in Discovery and Translation* [Internet]. 2nd Editio. Academic Press; 2014 [cited 2020 Oct 19]. Available from: <https://www.elsevier.com/books/animal-biotechnology/verma/978-0-12-811710-1>
352. United States. Department of Health & Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. The Pink Book Home. Chapter 1: Principles of Vaccination. [Internet]. [cited 2020 Sep 22]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/prinvac.html>
353. Fundação Oswaldo Cruz. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos. Vacinas virais [Internet]. [cited 2020 Sep 17]. Available from: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/perguntas-frequentes/perguntas-frequentes-vacinas-menu-topo/131-plataformas/1574-vacinas-virais>
354. Frederiksen LSF, Zhang Y, Foged C, Thakur A. The Long Road Toward COVID-19 Herd Immunity: Vaccine Platform Technologies and Mass Immunization Strategies. *Front Immunol.* 2020 Jul 21;11:1817.
355. van Riel D, de Wit E. Next-generation vaccine platforms for COVID-19. *Nat Mater.* 2020 Aug 1;19(8):810–2.
356. Faqi A. *A Comprehensive Guide to Toxicology in Nonclinical Drug Development.* 2nd editio. Faqi A, editor. Elsevier Science Publishing Co Inc; 2017.
357. Oliveira Diniz M, de Souza Ferreira LC. Biotecnologia aplicada ao desenvolvimento de vacinas. *Estud Avancados.* 2010;24(70):19–30.
358. Callaway E. The Race for Coronavirus Vaccines. *Nat.* 2020 Apr 30;580:576–7.
359. Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. *Immunity.* 2020;52(4):583–9.
360. Zhang J, Zeng H, Gu J, Li H, Zheng L, Zou Q. Progress and Prospects on Vaccine Development

against SARS-CoV-2. *Vaccines*. 2020 Mar 29;8(2):153.

361. Ura T, Okuda K, Shimada M. Developments in viral vector-based vaccines. *Vaccines*. 2014 Jul 29;2(3):624–41.
362. Oliveira B de A, França E dos S, Souza VG, Vallinoto ACR, Silva ANMR da. Vetores virais para uso em terapia gênica. *Rev Pan-Amazônica Saúde*. 2018 Sep;9(2):57–66.
363. Brindley D, Fuerstenau-Sharp M, Smith J, Kim Bure, Pettitt D, Mitrophanous K, et al. Emerging Platform Bioprocesses for Viral Vectors and Gene Therapies - BioProcess International [Internet]. BioProcess International. 2016 [cited 2020 Sep 16]. Available from: <https://bioprocessintl.com/2016/emerging-platform-bioprocesses-for-viral-vectors-and-gene-therapies/>
364. Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, Petsch B. New vaccine technologies to combat outbreak situations. *Front Immunol*. 2018 Sep 19;9.
365. Chen H, Xiang ZQ, Li Y, Kurupati RK, Jia B, Bian A, et al. Adenovirus-Based Vaccines: Comparison of Vectors from Three Species of Adenoviridae. *J Virol*. 2010 Oct 15;84(20):10522–32.
366. Barnes E, Folgori A, Capone S, Swadling L, Aston S, Kurioka A, et al. Novel Adenovirus-Based Vaccines Induce Broad and Sustained T Cell Responses to HCV in Man. *Sci Transl Med*. 2012 Jan 4;4(115):115ra1-115ra1.
367. Li L, Petrovsky N. Molecular mechanisms for enhanced DNA vaccine immunogenicity. *Expert Rev Vaccines*. 2016 Mar 3;15(3):313–29.
368. Hobernik D, Bros M. DNA vaccines — How far from clinical use? *Int J Mol Sci*. 2018 Nov 15;19(11).
369. Inovio. DNA Medicines Technology [Internet]. [cited 2020 Sep 16]. Available from: <https://www.inovio.com/dna-medicines-technology/>
370. Kaur SP, Gupta V. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. *Virus Res*. 2020 Oct 15;288:198114.
371. Maruggi G, Zhang C, Li J, Ulmer JB, Yu D. mRNA as a Transformative Technology for Vaccine Development to Control Infectious Diseases. *Mol Ther*. 2019 Apr 10;27(4):757–72.
372. Caddy S. Developing a vaccine for covid-19. *BMJ*. 2020 May 4;369.
373. Wang F, Kream RM, Stefano GB. An Evidence Based Perspective on mRNA-SARS-CoV-2 Vaccine Development. *Med Sci Monit*. 2020 Apr 21;26.

374. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines—a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov.* 2018 Mar 28;17(4):261–79.
375. Knights AJ, Nuber N, Thomson CW, de la Rosa O, Jäger E, Tiercy J-M, et al. Modified tumour antigen-encoding mRNA facilitates the analysis of naturally occurring and vaccine-induced CD4 and CD8 T cells in cancer patients. *Cancer Immunol Immunother.* 2009 Mar 29;58(3):325–38.
376. Dance A. Coronavirus vaccines get a biotech boost. *Nature.* 2020 Jul 1;583(7817):647–9.

Apêndice 1 – Quadro com padronização do conteúdo técnico e científico de cada candidata à vacina.

| Número identificador | Nome do desenvolvedor(es) primário(s) |
|---------------------------------------|--|
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | Indica o nome de todos os desenvolvedores, iniciando pelo desenvolvedor primário e, na sequência, os parceiros envolvidos em quaisquer etapas do desenvolvimento, da realização de ensaios clínicos ou da produção industrial. |
| País | Refere qual(is) o (s) país(es) do(s) desenvolvedor(es) primário(s). São considerados apenas os países envolvidos no desenvolvimento da vacina desde o início do projeto. |
| Nome da vacina | Descreve o(s) nome(s) pelo(s) qual (is) a vacina é designada pelos desenvolvedores. Para facilitar a identificação da vacina, foram elencados todos os nomes encontrados. |
| Plataforma tecnológica | Aponta a plataforma tecnológica utilizada, conforme classificação disposta no Apêndice 2. Obs.: Classificou-se como “outra” os casos nos quais o desenvolvedor não informa o tipo de plataforma. |
| Fase de desenvolvimento | Informa a fase mais avançada do desenvolvimento, conforme indicado nas plataformas de registro de ensaios clínicos (ClinicalTrials.gov e ICTRP-OMS). Para fins da coleta dessa informação, é considerado o conteúdo dentro do campo específico “fase” mencionado nas plataformas de registro. |
| Registros dos ensaios clínicos | Indica o código identificador sob o qual o estudo foi inscrito nas plataformas de registro de ensaios clínicos. |
| Detalhes dos ensaios clínicos | Apresenta as principais informações disponíveis de cada estudo clínico em desenvolvimento, como: i) características gerais do estudo ii) número do registro; iii) número de doses da vacina (informação preliminar obtida por meio das doses reportadas nos ensaios clínicos. Somente com a aprovação do registro sanitário é que a posologia de cada vacina será definida); iv) número total de participantes de pesquisa (também denominados como voluntários, para fins do presente documento); v) país(es) onde o estudo é/será realizado; vi) a data de início do estudo ou a data estimada de início; Em “Outras informações”, estão dispostas as informações provindas de outras fontes (p. ex., <i>press releases</i> dos desenvolvedores). |
| Publicações | Apresenta a descrição das publicações já disponíveis na literatura científica e sumariza as principais informações referentes aos resultados dos estudos, a saber: - Estudos Pré-clínicos (apenas <i>in vivo</i>): tipo de modelo animal, objetivo do estudo, número de doses testadas e eficácia quanto à produção de anticorpo e produção de células T (bem como outros tipos de respostas); - Estudos clínicos: objetivo do estudo, delineamento, número de doses, segurança quanto às reações adversas graves e reatogenicidade, nº de participantes, anticorpos neutralizantes formados e outras respostas imunológicas (celular, humoral). |
| Outras informações | Apresenta informações relevantes sobre acordos comerciais, valor estimado por dose (quando disponíveis), aporte financeiro realizado por países ou instituições, capacidade de produção, aprovação nos órgãos regulatórios brasileiros, participação em portfólios de iniciativas internacionais, entre outras. |

Apêndice 2 – Quadro com descrição das principais plataformas de desenvolvimento de vacinas, existência de vacinas licenciadas, mecanismos de ação e características gerais.

| Tipo de vacina | Plataforma | Existência de vacina humana licenciada com a plataforma | Apresentação / Mecanismo de ação | Características |
|------------------------|---------------------|---|---|--|
| Vacina de Vírus | Vírus vivo atenuado | Sim (ex: febre amarela, tríplice viral [sarampo, caxumba, rubéola], varicela, poliomielite) | <p>As vacinas de vírus vivo atenuado contêm uma versão do vírus enfraquecido em laboratório por meio de cultura em tecidos ou ovos embrionários. A cepa atenuada é significativamente diferente da forma patogênica original, portanto, não pode causar doença, mas pode efetivamente induzir a resposta imune. Eles são capazes de se replicar fornecendo estímulo antigênico contínuo durante um período de tempo³⁵¹.</p> <p>A resposta imune a uma vacina viva atenuada é idêntica à produzida por uma infecção natural. As vacinas vivas promovem respostas imunes humorais e mediadas por células, resultando em proteção imunológica induzida mais rapidamente e de longo prazo. Geralmente, as vacinas vivas atenuadas produzem imunidade com uma única dose, exceto quando administradas por via oral. Nenhum adjuvante é necessário neste tipo de vacina³⁵².</p> | As vacinas atenuadas de vírus vivo são produzidas por processo amplamente conhecido pelo setor farmacêutico, que já é usado em diferentes vacinas humanas licenciadas e em laboratórios públicos oficiais brasileiros. No entanto, o processo de redução da virulência para níveis considerados seguros para a aplicação clínica (vacinação) pode ser demorado. Ressalta-se que essas vacinas são contraindicadas para indivíduos imunodeprimidos e gestantes ³⁵³ . |
| | Vírus inativado | Sim (ex: anti-rábica, influenza, poliomielite, hepatite A) | As vacinas inativadas são produzidas pelo cultivo do vírus inteiro ou de componentes específicos derivados do patógeno em meios de cultura, inativando-os por meio de agentes físicos ou químicos. Esse processo deve ocorrer em instalações de nível de biossegurança | As vacinas de vírus inativada são produzidas por processo amplamente conhecido pelo setor farmacêutico, que já é usado em diferentes vacinas humanas licenciadas e em laboratórios públicos oficiais brasileiros. São vacinas sem risco de causar infecção em pessoas imunodeprimidas ou |

| Tipo de vacina | Plataforma | Existência de vacina humana licenciada com a plataforma | Apresentação / Mecanismo de ação | Características |
|---------------------------|--|--|---|---|
| | | | 3 (NB-3). O vírus inativado não tem a capacidade de replicação como os vírus atenuados ³⁵⁴ , necessitando de adjuvantes para estimular o sistema imunológico ³⁵⁵ . Sem a replicação do vírus, o sistema imunológico não fica exposto às grandes quantidades de antígenos. São vacinas seguras e normalmente são necessárias doses adicionais ("reforço") em intervalos variados ao longo dos anos para garantir a imunidade ³⁵⁶ . | em gestantes e seu feto. Esse tipo de vacina normalmente exige esquemas vacinais multidoses ³⁵³ . |
| Vacina de proteína | <p>Vacina baseada em subunidade proteica</p> <p>Vacina de partículas semelhantes a vírus (VLP)</p> | <p>Sim (ex: hepatite B)</p> <p>Sim (ex: papilomavírus - HPV)</p> | <p>São elaboradas a partir de fragmentos do vírus (antígeno) purificados, que podem ser a proteína S ou uma parte dela denominada de domínio de ligação ao receptor (RDB). Essas proteínas virais serão incorporadas nas formulações das vacinas que são produzidas por técnicas de engenharia genética em sistemas de expressão heteróloga, em que são usados microrganismos, como bactérias e leveduras, ou células de mamíferos ou de insetos, como fonte para os antígenos^{355,357,358}. Os fragmentos do vírus desencadeiam uma resposta imune sem expor o corpo ao vírus inteiro. O mecanismo de ação desta vacina consiste numa forte produção de anticorpos neutralizantes, a produção de células T_h CD4⁺ e uma fraca resposta de célula T CD8⁺⁵.</p> <p>São proteínas virais estruturais (antígenos) que são produzidas a partir da tecnologia da engenharia genética que, ao serem purificadas, formam uma nanopartícula semelhante ao vírus (VLP). Não possuem o material genético do vírus. A presença da proteína S</p> | <p>Consideradas seguras por não possuírem o material genético do vírus, compostas de proteínas recombinantes ou peptídeos sintéticos. Geralmente não induzem efeitos colaterais nos locais da injeção^{359,360}. Requer o uso de adjuvante e repetidas aplicações da vacina para gerar uma resposta imunológica⁵, o que aumenta o risco de desenvolver um mecanismo chamado de amplificação dependente de anticorpo (ADE)³⁶⁰.</p> <p>As proteínas recombinantes podem ser produzidas <i>in vitro</i> em culturas de células ou a partir de vetores virais <i>in vivo</i>. Não requerem laboratórios de biossegurança avançada para a sua produção^{355,357,358}. Não possuem a capacidade de infectar a célula, pois não há presença do</p> |

| Tipo de vacina | Plataforma | Existência de vacina humana licenciada com a plataforma | Apresentação / Mecanismo de ação | Características |
|------------------------------|----------------------------------|---|---|---|
| | | | <p>na superfície da nanopartícula permite que ela entre na célula humana, tal qual como ocorre no mecanismo do vírus em uma infecção^{355,357,358}.</p> <p>O mecanismo de ação desta vacina consiste numa forte produção de anticorpos neutralizantes, a produção de células T_h CD4⁺ e uma fraca resposta de célula T CD8⁺. Ao contrário das vacinas de subunidade, a proteína S na superfície da VLP é capaz de ativar a diretamente as células B⁵.</p> | <p>material genético do vírus^{355,358}. Requer o uso de adjuvantes e repetidas aplicações⁵.</p> |
| Vacina de Vetor Viral | Vacina baseada em vetores virais | Sim (ex: ebola) | <p>Para a construção de um vetor viral, são utilizados vírus geneticamente modificados para reduzir ou eliminar a patogenicidade, vírus pouco patogênicos são frequentemente selecionados, como adenovírus, retrovírus, lentivírus, entre outros. Com técnicas da engenharia genética, é possível adicionar ao DNA desses vírus o gene do vírus alvo, por exemplo, SARS-Cov-2, tornando-o um vírus recombinante³⁶¹. Ao ser inoculado, o vetor viral com DNA ou RNA modificados (vírus recombinante), produz a proteína do vírus alvo estimulando a resposta imunológica. O vírus recombinante funciona como um transportador do material genético do vírus alvo, ou seja, é um vetor inócu incapaz de causar doenças³⁶².</p> <p>O desenvolvimento de uma vacina de vetor viral, tem início com a seleção da linha celular para o vírus alvo. As etapas seguintes são de amplificação e expansão, onde ocorre a amplificação da semente viral e a propagação do vetor viral no biorreator de produção.</p> | <p>Os vetores de adenovírus (Ad) estão entre os vetores virais mais comumente empregados, com grande quantidade de estudos pré-clínicos e clínicos avaliando sua eficácia protetora contra uma variedade de doenças infecciosas disponíveis³⁶⁴.</p> <p>Os adenovírus humanos têm distribuição mundial e circulam amplamente em diferentes populações o que significa que muitos indivíduos já possuem anticorpos neutralizantes de alto título pré-existentes que podem interferir na eficácia da vacina, especialmente nos grupos etários mais idosos já que, com o avanço da idade, o indivíduo acumula imunidade a mais sorotipos³⁶⁵. Por exemplo, dependendo da região geográfica, 35-95% dos humanos possuem concentrações circulantes significantes anticorpos neutralizantes para o adenovírus Ad5 e 40% de soroprevalência de anticorpos para o adenovírus Ad26⁵. O uso de sorotipos raros pode superar essa limitação. Como os humanos não têm exposição ao adenovírus de chimpanzé, não possuem imunidade pré-</p> |

| Tipo de vacina | Plataforma | Existência de vacina humana licenciada com a plataforma | Apresentação / Mecanismo de ação | Características |
|----------------|------------|---|--|--|
| | | | <p>O processo seguinte, envolve a clarificação dos vetores virais para a remoção dos resíduos celulares seguida pela redução da carga biológica por meio da filtração do vetor viral clarificado, finalizando com a etapa de acabamento e transferência para recipientes de armazenamento para posterior processamento e envase. Todo o processo é realizado em ambiente de nível de biossegurança 2, para garantir a contenção e reduzir o risco de contaminação, ao se trabalhar com partículas virais infecciosas. O produto é injetado diretamente nos tecidos-alvo <i>in vivo</i>³⁶³.</p> <p>Essa tecnologia emprega vetores vivos replicantes ou não replicantes. Os replicantes, podem se replicar dentro das células enquanto os não-replicantes, não conseguem realizar o processo de replicação, porque seus genes principais foram desativados.</p> <p>No caso do vetor viral não-replicante, o vírus recombinante, ao qual foi adicionado o gene do SARS-CoV-2 que codifica seu antígeno (proteína spike), não se reproduz, apenas penetra nas células humanas e ativa a produção da proteína spike. Já no caso do vetor viral replicante, o vetor viral encarregado de levar a proteína spike consegue se reproduzir nas células humanas, infectando mais células e aumentando a exposição do sistema imunológico aos antígenos, podendo potencializar a imunogenicidade da vacina³⁶².</p> <p>As vacinas baseadas em vetores virais promovem a produção endógena do antígeno à vacina, levando a resposta humoral e celular³⁵³. Tendem a ser seguras e</p> | <p>existente a ele³⁶⁶. Os efeitos inflamatórios provocados pelos adenovírus significam que não é necessário utilizar adjuvantes, para direcionar a atenção do sistema imunológico para a proteína viral. Os próprios adenovírus estimulam a inflamação, que é mantida sob controle com a administração de vacinas em doses baixas. Uma vez que os adenovírus transportam seu genoma para o núcleo da célula hospedeira para transcrição e replicação, existe o risco de integração genômica, no entanto, predominantemente, o vetor permanece na forma episomal (circular)³⁶⁴. Os vetores virais podem ser fabricados em sistemas de cultura de células de mamíferos, que suportam altos rendimentos virais a custos de produção relativamente baixos, mas a amplificação da semente viral requer instalações com nível de biossegurança 2³⁶⁴.</p> <p>Embora apenas a vacina contra Ebola tenha sido aprovada para uso em humano, esta plataforma tem sido amplamente investigada para doenças infecciosas e câncer, dada sua maleabilidade genética, segurança e capacidade de induzir respostas de células T fortes sem a necessidade de uso de adjuvantes⁵.</p> |

| Tipo de vacina | Plataforma | Existência de vacina humana licenciada com a plataforma | Apresentação / Mecanismo de ação | Características |
|----------------|------------|---|---|-----------------|
| | | | <p>produzem uma forte resposta imune^{5,358}. A administração de vacinas de vetores virais pode ocorrer por diferentes vias: intramuscular, intranasal, intradérmica e por via oral. A via de administração afeta a qualidade da resposta imune induzida e a escolha da via de aplicação está atrelada ao patógeno alvo, ou seja, se uma resposta da mucosa é necessária para induzir a proteção, a administração oral ou nasal da vacina pode ser preferível à aplicação parenteral³⁶⁴.</p> | |

| | | | | |
|--|-----------------------------|------------|--|---|
| <p>Vacina de Ácidos Nucleicos</p> | <p>Ácido Nucleico (DNA)</p> | <p>Não</p> | <p>As vacinas de DNA são baseadas em pequenas moléculas circulares de DNA bacteriano, conhecidas como plasmídeos bacterianos, que codificam os antígenos da vacina acionados por promotores eucarióticos eficientes. Para que sejam eficazes, os plasmídeos contendo a sequência de DNA que codifica o antígeno, devem ganhar entrada no citoplasma das células no local da injeção³⁶⁷. As moléculas de DNA plasmídeo que entram na célula humana, precisam então se translocar para o núcleo para que ocorra a transcrição, seguido da tradução que ocorre no citoplasma. Os plasmídeos de DNA permitirão que a célula produza o antígeno do vírus alvo e estimule a resposta imune celular e humoral³⁶⁸. As formas clássicas de administração da vacina de DNA são por injeções intramusculares, intradérmicas e subcutâneas que se dirigem principalmente aos miócitos, queratinócitos e às células apresentadoras de antígenos (APC)³⁶⁸. As vacinas de DNA atualmente em desenvolvimento utilizam adjuvantes que ajudam o DNA a entrar nas células e direcioná-lo para células específicas⁷⁰. As vacinas de DNA sintético são passíveis de cronogramas de desenvolvimento acelerado devido à capacidade de criar rapidamente vários candidatos para testes pré-clínicos e escalonamento rápido em grandes quantidades²⁷¹. Atualmente, diferentes vacinas de DNA estão sendo investigadas para várias aplicações, incluindo terapia de câncer, alergias, doenças autoimunes e doenças infecciosas³⁶⁸.</p> | <p>As vacinas de DNA compartilham características comuns com as vacinas de mRNA, como a segurança, facilidade de produção e escalabilidade. Por outro lado, são pouco imunogênicas, exigindo doses múltiplas e a adição de adjuvantes⁵. Um dos primeiros ensaios clínicos em humanos com vacinas de DNA avaliou os efeitos terapêuticos e profiláticos contra o HIV, nos quais nenhuma resposta imune significativa foi detectada. Um fator importante que contribui para a baixa eficiência terapêutica de vacinas com DNA é a degradação do DNA em apenas uma semana. Até o momento, esse tipo de vacina demonstrou baixa imunogenicidade em humanos e estudos que envolvem etapas de otimização para melhorar a eficiência da transfecção de DNA estão em andamento. Comparadas às vacinas convencionais baseadas em proteínas, as vacinas de DNA são mais fáceis de fabricar e seguras no manuseio³⁶⁸. O DNA sintético é estável à temperatura e livre de cadeia de frio, características importantes para distribuição em ambientes com recursos limitados na estrutura de rede frio²⁷¹. Embora não exista nenhuma vacina licenciada para uso humano com esta plataforma, estudos clínicos com vacinas contra SARS-CoV-2 (INO-4800), MERS-CoV (INO-4700) e Zika (GLS-5700) estão em andamento²⁷¹. As vacinas de DNA podem exigir a utilização de dispositivos específicos para aplicação diretamente nas células por via intramuscular ou intradérmica. Esses dispositivos utilizam um breve pulso elétrico para abrir reversivelmente pequenos poros na célula e permitir a entrada dos plasmídeos³⁶⁹. As vacinas de DNA apresentam risco de integração no genoma do hospedeiro³⁷⁰.</p> |
|--|-----------------------------|------------|--|---|

| Tipo de vacina | Plataforma | Existência de vacina humana licenciada com a plataforma | Apresentação / Mecanismo de ação | Características |
|----------------|----------------------|---|---|---|
| | Ácido Nucleico (RNA) | Não | <p>Vacinas baseadas em RNA mensageiro (mRNA) são desenvolvidas por processos livres de células onde o genoma do patógeno e o antígeno são determinados por abordagem computacional. Um molde de DNA de plasmídeo é construído por clonagem ou síntese molecular e passa a produzir o mRNA por reação de transcrição enzimática (transcrição <i>in vitro</i>). As etapas seguintes são as de purificação e filtração. O mRNA funcional é encapsulado em uma nanopartícula lipídica (LNP), via reação química, e o protótipo está pronto para a formulação, para os testes de validação e para a produção³⁷¹.</p> <p>O mecanismo de ação consiste na inserção dessa sequência de mRNA, codificada para a proteína spike do SARS-Cov-2 no citoplasma da célula, instruindo-a a produzir o antígeno que é reconhecido pelo sistema imunológico para produção de uma resposta defensiva³⁷². As vacinas de mRNA induzem a ativação de ambas as respostas de células B e citotoxicidade de células T³⁷³.</p> <p>Trata-se de uma plataforma não infecciosa e não integradora, com pouco risco de gerar mutações genéticas. A tradução do mRNA ocorre no citosol da célula hospedeira, evitando o risco de integração no genoma do hospedeiro devido à degradação natural do mRNA no microambiente celular^{370,373}.</p> | <p>As vacinas de mRNA mostraram a capacidade de gerar respostas de anticorpos neutralizantes potentes em animais com apenas uma ou duas imunizações de baixa dose³⁷⁴.</p> <p>A fabricação de mRNA evita o longo processo de cultura e purificação de células e as rigorosas medidas de biossegurança para a produção de vacinas a partir de vírus tradicionais. Uma vacina de mRNA em escala clínica pode ser projetada e fabricada rapidamente, dentro de semanas, quando a sequência do antígeno viral se torna disponível³⁶⁰. A maioria dos estudos com mRNA na indução de uma resposta imune até o momento, tem se concentrado na área de oncologia, com o mRNA do tumor sendo utilizado para ajudar o sistema imunológico a reconhecer e responder às proteínas produzidas por tumores específicos^{374,375}. Embora nenhuma vacina de mRNA tenha sido licenciada para uso humano, seu potencial é apoiado por estudos anteriores de infecções por vírus influenza, raiva e zika em animais⁵.</p> <p>Por se tratar de tecnologia inovadora, apresenta pouca informação disponível sobre a temperatura de armazenamento e que se caracteriza por ser naturalmente instável³⁷⁶. Ainda que em estudos de fase inicial a maioria das vacinas de mRNA demande requisitos rigorosos de refrigeração para armazenamento (produto congelado), dificultando a logística e distribuição, têm sido observados esforços das empresas para desenvolver formulações que sejam estáveis em temperaturas mais altas e mais adequadas</p> |

| Tipo de vacina | Plataforma | Existência de vacina humana licenciada com a plataforma | Apresentação / Mecanismo de ação | Características |
|----------------|------------|---|----------------------------------|---|
| | | | | <p>para a distribuição de vacinas³⁷⁴. Estudos de novas formulações estão sendo conduzidos com vistas a viabilizar a estabilidade da vacina em temperaturas mais altas durante sua distribuição³⁶⁰. Uma fórmula de envelopamento mais adequada para a vacina dentro de nanopartículas pode ser utilizada para garantir uma maior estabilidade da vacina. Os riscos deste tipo de vacina incluem possibilidade de respostas inflamatórias locais e sistêmicas, desenvolvimento de anticorpos autorreativos e efeitos tóxicos^{370,373}.</p> |



**DISQUE
SAÚDE
136**



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



**PÁTRIA AMADA
BRASIL**
GOVERNO FEDERAL

RELATÓRIO TÉCNICO

MONITORAMENTO DE VACINAS EM DESENVOLVIMENTO CONTRA SARS-CoV-2

30 | NOVEMBRO | 2020

Edição atualizada



BRASÍLIA | DF | 2020

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Ciência e Tecnologia – Coordenação-Geral de Ações Estratégicas em Pesquisa Clínica

RELATÓRIO TÉCNICO

MONITORAMENTO DE VACINAS EM DESENVOLVIMENTO CONTRA SARS-CoV-2

30 | NOVEMBRO | 2020

Edição atualizada

BRASÍLIA | DF | **2020**

2020 Ministério da Saúde. Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. Venda proibida. Distribuição gratuita. Versão eletrônica disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/>

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Ciência e Tecnologia

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tels.: (61) 3315-7990/9227

Site: www.saude.gov.br/sctie

E-mail: pesquisaclinica@saude.gov.br

Supervisão geral:

Hélio Angotti Neto – Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS)

Camile Giaretta Sachetti – Diretora do Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit/SCTIE/MS)

Patrícia de Souza Boaventura - Coordenadora-Geral de Ações Estratégicas em Pesquisa Clínica (CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS)

Priscilla Azevedo Souza – Coordenadora-Geral de Ações Estratégicas em Pesquisa Clínica - Substituta (CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS)

Elaboração e organização:

Evandro de Oliveira Lupatini – CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS

Felipe Fagundes Soares – CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS

Felipe Nunes Bonifácio – CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS

Glícia Pinheiro Bezerra – CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS

João Paulo Alves Oliveira – CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS

Junia Carolina Rebelo dos Santos Silva – CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS

Karla Andreia Mette Waldrich Tauil – CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS

Priscilla Azevedo Souza – CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS

Colaboração:

Cristiane Alarcão Fulgêncio – Coordenadora-Geral de Ética em Pesquisa (CGEP/Decit/SCTIE/MS) e Secretária Executiva da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep/CNS)

Francieli Fontana Sutile Tardetti Fantinato – Coordenadora-Geral do Programa Nacional de Imunizações (CGPNI/DEIDT/SVS/MS)

Jaqueline Chueke Pureza – CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS

Michelle Zanon Pereira – CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS

Natália Bronzatto Medolago – CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto Santos – Diretora do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITS/SCTIE/MS)

Capa e projeto gráfico:

Gabriel A. R. de Paula – Coordenação de Evidências e Informações Estratégicas para Gestão em Saúde (COEVI/Decit/SCTIE/MS)

Edição de texto:

Fabiana Mascarenhas Sant’Ana – Coordenação de Evidências e Informações Estratégicas para Gestão em Saúde (COEVI/Decit/SCTIE/MS)

Citação:

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. Relatório Técnico – Monitoramento de vacinas em desenvolvimento contra Sars-CoV-2. 30 de novembro de 2020. Edição atualizada [recurso eletrônico] / Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

Sumário

| | |
|---|-----|
| Apresentação | 4 |
| Principais Informações | 5 |
| INTRODUÇÃO | 6 |
| Objetivo | 13 |
| MÉTODOS | 14 |
| Resultados | 17 |
| Referências | 103 |
| Apêndice 1 – Quadro com padronização do conteúdo técnico e científico de cada candidata à vacina. | 131 |
| Apêndice 2 – Quadro com descrição das principais plataformas de desenvolvimento de vacinas, existência de vacinas licenciadas, mecanismos de ação e características gerais. | 132 |

APRESENTAÇÃO

O Ministério da Saúde, no âmbito das ações para o enfrentamento da Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) decorrente da Covid-19 - infecção humana pelo novo coronavírus (Sars-CoV-2), vem realizando o monitoramento técnico e científico do cenário global de desenvolvimento de vacinas contra Sars-CoV-2.

Diante do dinamismo do cenário da corrida global de pesquisa e desenvolvimento (P&D), bem como da rápida evolução das pesquisas científicas para uma vacina segura e eficaz contra Sars-CoV-2, o Ministério da Saúde, por meio da Coordenação-Geral de Ações Estratégicas em Pesquisa Clínica, do Departamento de Ciência e Tecnologia da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (CGPCLIN/DECIT/SCTIE) iniciou, em abril de 2020, o monitoramento periódico do *pipeline* global de candidatas à vacina em desenvolvimento contra Sars-CoV-2.

Destaca-se que a inclusão de informações a respeito de quaisquer empresas ou instituições ou empresas neste documento não constituem juízo de valor pelo Ministério da Saúde.

PRINCIPAIS INFORMAÇÕES

Até 23 de novembro de 2020, foram identificadas **285 vacinas em desenvolvimento contra Sars-CoV-2**, das quais **58 estão na fase clínica de desenvolvimento**:

- 12 vacinas estão em estágio de desenvolvimento clínico mais avançado (fase III e fase II/III):
 - Universidade de Oxford/AstraZeneca;
 - Sinovac Biotech/Dynavax;
 - Moderna/NIAID/Lonza;
 - Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm;
 - Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm;
 - Janssen Pharmaceutical Companies;
 - Pfizer/BioNTech;
 - CanSino Biological Inc;
 - Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology;
 - Novavax Inc.;
 - Bharat Biotech International Ltd;
 - Medicago Inc.
- 23 vacinas estão na fase I/II e fase II;
- 23 vacinas estão na fase I.

INTRODUÇÃO

Na perspectiva da saúde pública e socioeconômica, o desenvolvimento de uma vacina segura e eficaz para a população é uma das mais importantes ações de combate à Covid-19.

Considerando os princípios e diretrizes do Sistema Único de Saúde (SUS), o acesso a vacinas revela-se como parte integrante do direito à saúde, uma vez que se trata de uma tecnologia eficaz na prevenção de doenças, com excelente perfil de custo-benefício.

Nesse sentido, a execução de ações voltadas à obtenção de vacina segura e eficaz contra Sars-CoV-2 é uma prioridade no âmbito das ações governamentais de enfrentamento da emergência da Covid-19 em todo o mundo. A vacinação contra Covid-19 pode prevenir e conter a transmissão do Sars-CoV-2, reduzindo a morbimortalidade associada à doença e os impactos sociais e econômicos no Brasil.

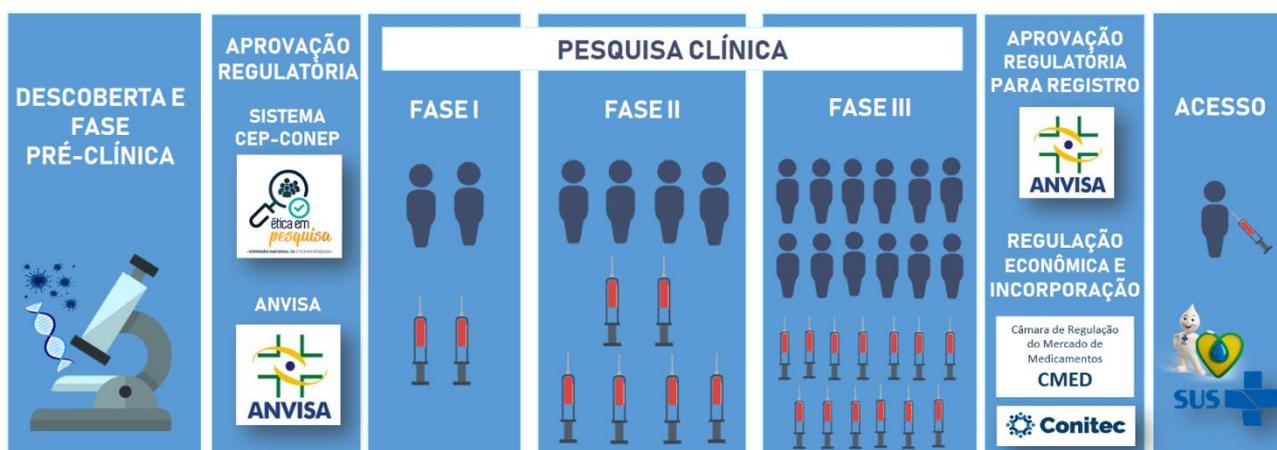
Em circunstâncias normais, o tempo para o desenvolvimento completo de uma vacina para uso em humanos pode levar, em média, 15 a 20 anos e envolve diversas fases de avaliação¹. A partir do conhecimento acumulado com os coronavírus Sars-CoV (causador da síndrome respiratória aguda grave) e MERS-CoV (causador da síndrome respiratória do Oriente Médio), responsáveis por epidemias anteriores, foi possível acelerar o desenvolvimento de uma vacina contra Sars-CoV-2, tendo em vista que são vírus pertencentes à mesma família.

Assim, diante da emergência global, estima-se que o desenvolvimento da vacina contra Sars-CoV-2 ocorra no menor tempo possível, sem descuidar do fundamental cumprimento de todas as etapas de desenvolvimento de pesquisa conforme as regulamentações nacionais e internacionais².

Desenvolvimento de vacinas

Visando a uma melhor compreensão de todo o processo envolvido no desenvolvimento de vacinas, desde a concepção (identificação do antígeno) e sua fase inicial da pesquisa científica em laboratórios com testes em animais, passando por pesquisas clínicas envolvendo seres humanos, até a aprovação regulatória para registro, e as etapas seguintes relacionadas ao acesso e disponibilização da vacina para a população, a seguir são apresentadas as principais etapas e atores envolvidos nesse processo (**Figura 1**).

Figura 1. Representação esquemática resumida das etapas de desenvolvimento, aprovação regulatória e acesso de uma vacina no Brasil.



Fonte: Elaboração própria (CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS, 2020).

Etapas de Descoberta e Pesquisa pré-clínica

Inicialmente, é importante contextualizar que as etapas de descoberta e fase pré-clínica se referem à realização de estudos experimentais em células (*in vitro*) e em modelos animais (*in vivo*), desenvolvidos antes de começar as pesquisas em seres humanos para descobrir se um medicamento, procedimento ou tratamento pode ser útil³. Mais recentemente, também tem sido usada para esta etapa a denominação de “estudos não clínicos”, considerando que no processo de desenvolvimento clínico de uma tecnologia, alguns estudos *in vitro* e em animais podem ser realizados mesmo após o início das pesquisas em seres humanos.

Em linhas gerais, o desenvolvimento de uma vacina inicia-se com a pesquisa aplicada em laboratório, a fim de investigar a estrutura do vírus, seu comportamento e possíveis receptores/alvos, a partir dos quais um protótipo de vacina possa ser desenvolvido. O protótipo é, então, testado em cultura de células *in vitro* e posteriormente em animais *in vivo* (p.ex. camundongos e macacos) para avaliar a segurança, a atividade biológica na produção de resposta imune (imunogenicidade) e a formulação do produto. Estão envolvidos nesta fase pesquisadores de universidades, centros de pesquisa, *biotechs* e laboratórios farmacêuticos, sejam eles públicos ou privados.

Com relação à formulação do produto, utiliza-se uma plataforma tecnológica de vacina, que pode ser definida como a tecnologia aplicada no processo de produção dos imunizantes (antígenos) das vacinas que estimularão a resposta imunológica no indivíduo. Cada plataforma caracteriza-se por ser uma tecnologia basilar, que utiliza mecanismos muito semelhantes (dispositivo, vetor ou linha celular), empregados para múltiplos alvos de vacinas (diferentes patógenos)⁴.

Atualmente, existem sete principais tipos de plataformas tecnológicas de vacinas (Vírus Inativado, Vírus Atenuado, Vetor Viral, Subunidade Proteica, Partículas Semelhantes a Vírus - VLP, DNA e RNA), que têm sido utilizadas para produzir vacinas contra Sars-CoV-2^{5,6}. Essas plataformas podem ser agrupadas em quatro grandes grupos:

- i. Vacinas de vírus: o próprio vírus alvo é processado para ser inoculado no organismo e estimular a resposta imunológica. Podem ser de vírus atenuado (virulência é reduzida a níveis considerados seguros e o próprio vírus se replica lentamente no corpo do indivíduo) ou vírus inativado (partes do vírus alvo são associadas a um microrganismo, inoculado no corpo do indivíduo).
- ii. Vacinas de proteínas: proteínas do vírus alvo são produzidas laboratorialmente para serem inoculadas no organismo humano. Podem ser categorizadas como vacina de subunidade proteica (proteínas virais são purificadas em laboratório e inoculadas no indivíduo) ou de partículas semelhante a vírus, conhecidas como *virus-like particle* (VLP), produzidas em laboratório com uma estrutura semelhante ao vírus alvo, porém sem a presença de material genético, na qual são acopladas proteínas imunogênicas (antígenos) do vírus alvo. Toda essa estrutura é inoculada no indivíduo.
- iii. Vacinas de vetor viral: utiliza a estrutura de um outro vírus, como um adenovírus, para produzir proteínas do vírus alvo no corpo do indivíduo vacinado. Esse vírus modificado (recombinante) é inoculado no organismo do indivíduo.
- iv. Vacinas de ácidos nucleicos: têm como base a utilização de material genético do vírus alvo (DNA ou RNA), programados para estimular a produção de antígenos do vírus alvo pelas próprias células do indivíduo vacinado, estimulando a resposta imune. No caso das vacinas de DNA, estruturas genéticas bacterianas, conhecidas como plasmídeos, são modificadas para conterem o DNA do vírus alvo e viabilizarem a entrada nas células do indivíduo. Já a vacina de RNA, também utiliza um plasmídeo modificado com material genético do vírus alvo, a partir do qual é produzido o mRNA, que é colocado dentro de uma estrutura de nanopartícula lipídica para que entre na célula do indivíduo quando inoculado.

As vacinas licenciadas para uso humano e mais usadas atualmente utilizam plataformas tecnológicas clássicas, baseadas em vírus ou em proteínas, que possuem histórico de bons resultados de segurança e eficácia.

A maior parte das plataformas tecnológicas para vacinas contra SARS-CoV utiliza a glicoproteína *spike* (S), presente no Sars-CoV-2, como principal antígeno-alvo para o desenvolvimento do novo imunizante. O processo de infecção pelo vírus Sars-CoV-2 acontece quando a glicoproteína *spike* (S) desse vírus se liga ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) da célula humana, desencadeando respostas imunológicas, como a produção de anticorpos neutralizantes⁷.

O detalhamento sobre cada uma dessas plataformas tecnológicas utilizadas no desenvolvimento de vacinas, o mecanismo de ação da vacina e suas respectivas características encontram-se no apêndice 2.

Aprovação regulatória para o desenvolvimento de pesquisas clínicas

No Brasil, uma pesquisa clínica só pode iniciar a partir da aprovação de seus protocolos pelos órgãos do Sistema CEP/Conep (Comitês de Ética em Pesquisa e Comissão Nacional de Ética em Pesquisa), conforme as diretrizes da Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012⁸. Os CEP e a Conep procedem com a avaliação dos aspectos éticos das pesquisas que envolvem seres humanos.

No caso de vacinas que utilizem microrganismos em sua produção é necessária avaliação e aprovação pela Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio), conforme previsto na Resolução Normativa nº 21, de 15 de junho de 2018⁹.

Também é necessário obter a aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que analisa a conformidade do protocolo do estudo clínico e de todas as etapas realizada previamente, reunidas em documentação apresentada pelo patrocinador do estudo, conforme a legislação sanitária vigente¹⁰, para garantir segurança, qualidade e padronização na condução da pesquisa e do produto investigacional. Nesse aspecto, destaca-se que para sua análise, a Anvisa utiliza manuais harmonizados internacionalmente, a exemplo do *E6 Good Clinical Practice do International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*¹¹.

Pesquisa Clínica

Obtido sucesso nas etapas anteriores, prossegue-se para a realização da pesquisa clínica, definida como aquela realizada em seres humanos, com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia de um procedimento ou tecnologia em teste, na qual o pesquisador interage direta ou indiretamente com os participantes, o que inclui o manejo dos seus dados e/ou dos seus materiais biológicos¹². Os ensaios clínicos de vacinas ocorrem em diferentes fases com características específicas, conforme segue abaixo:

Ensaio clínico de fase I: a vacina candidata é administrada em um pequeno número de participantes (adultos saudáveis), a fim de avaliar principalmente a segurança, bem como a dosagem e a capacidade inicial de estimular o sistema imunológico.

Ensaio clínico de fase II: a candidata é administrada em centenas de participantes para obter mais dados sobre segurança (avaliações das diferentes dosagens sobre os eventos adversos), bem como avaliar a capacidade da vacina de estimular o sistema imunológico (imunogenicidade).

Ensaio clínico de fase III: a vacina é administrada a milhares de participantes, visando a confirmar a sua eficácia e segurança, conhecendo mais dados sobre imunogenicidade e reações adversas em grupos variados de indivíduos (crianças e idosos, por exemplo). Trata-se da última fase antes do registro na Anvisa, que permite que a vacina seja comercializada e disponibilizada no Brasil.

Estudos de fase IV: realizados após o registro da vacina e aprovação para comercialização, essa fase também é conhecida como farmacovigilância. São estudos de grande porte que visam monitorar os efeitos da vacina a fim de gerar dados adicionais de segurança e eficácia em médio e longo prazo, inclusive definição do período de proteção da vacina.

Em alguns casos pode-se encontrar sobreposição de fases dos estudos, conforme novos dados são gerados, por exemplo, fase I/II, fase II/III.

Cumprir reiterar a obrigatoriedade do atendimento a diversos procedimentos regulatórios para a realização de pesquisa clínica com vacina no Brasil. É atribuição da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) avaliar se todos os direitos e garantias dos participantes de pesquisa estão sendo previstos no protocolo de pesquisa e demais documentos do estudo clínico que são

elaborados pelo desenvolvedor (patrocinador do estudo), conforme Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466, de 12 de dezembro de 2012⁸, e atos normativos correlatos.

O principal ato normativo sanitário que regulamenta a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil trata-se da Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa - RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015¹⁰. Cabe à Anvisa autorizar a realização dos ensaios clínicos, a partir da avaliação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento, documento que reúne especialmente o protocolo clínico e a brochura do investigadorⁱ. Depois de realizadas todas as fases da pesquisa clínica, e de posse dos resultados, a Anvisa decide pela autorização do registro do produto no país.

É importante registrar o empenho das autoridades regulatórias no país, a fim de tornar mais céleres as análises ética e sanitária durante a pandemia, conforme padrões e regulamentos vigentes. Nesse sentido, a Anvisa publicou a RDC nº 348, de 17 de março de 2020¹³ (posteriormente alterada pela RDC nº 415, de 26 de agosto de 2020¹⁴), que trata sobre a priorização de análise de pedidos de registro de medicamentos/produtos biológicos durante a pandemia. Além disso, de acordo com a Nota Técnica nº 78/2020¹⁵, a Anvisa implementou a submissão contínua para avaliação de dados relativos ao registro de vacinas contra o novo coronavírus no Brasil, procedimento que visa agilizar o processo regulatório, estabelecendo o prazo de 72 horas para aprovação de estudos clínicos relacionados à Covid-19 e de até 60 dias para registro de vacinas contra a Covid-19.

Em relação a análise e aprovação ética do protocolo de pesquisa, a Conep também instituiu um regime de atividade em caráter de urgência, com tramitação especial dos projetos sobre Covid-19 avaliados pelo Sistema CEP/Conep¹⁶. Além disso, com o objetivo de minimizar os potenciais riscos à saúde e a integridade dos participantes de pesquisas, pesquisadores e membros dos comitês de ética em pesquisa (CEP), a Conep publicou orientações para a condução das pesquisas e atividades dos CEP durante a pandemia provocada pelo novo coronavírus¹⁷.

Cabe ainda esclarecer que, durante o desenvolvimento de um ensaio clínico, por motivo de segurança, como na ocorrência de evento adverso grave (EAG), a Anvisa e/ou a Conep pode suspender o estudo. Trata-se de procedimento previsto nos atos normativos dessas instituições e nas normas de Boas Práticas Clínicas, para que se possa avaliar os dados da notificação, a causalidade entre o EAG e a intervenção (vacina) e o risco/benefício da continuidade do estudo para os participantes de pesquisa^{10,18}.

Aprovação do registro sanitário da vacina pela Anvisa

Após comprovação da eficácia e segurança da vacina, a empresa desenvolvedora deverá solicitar o registro sanitário, submetendo à análise da Anvisa os documentos técnicos e regulatórios com dados de segurança e eficácia, bem como da qualidade da vacina, conforme exigido nas normativas. Havendo conformidade, a Anvisa concede o registro sanitário da vacina para que seja comercializada e disponibilizada no país. Por se tratar de um produto biológico, a vacina deve

ⁱ Compilado de dados clínicos e não clínicos sobre o(s) medicamento(s) experimental (ais), que tenham relevância para o seu estudo em seres humanos¹⁰.

atender aos requisitos para a concessão ou renovação de registro do produto pela Anvisa dispostos na RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010¹⁹.

Regulação do Preço

Para autorização da comercialização da vacina no Brasil, também é necessário que seja estabelecido o preço pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), órgão interministerial responsável pela regulação econômica do mercado de medicamentos no Brasil, do qual a Anvisa é a Secretaria-Executiva, conforme disposto na Resolução SE/CMED nº 2 de 05 de março de 2004²⁰. A partir deste momento, a vacina está autorizada para comercialização no país.

Incorporação no Sistema Único de Saúde - SUS

Para que uma vacina esteja disponibilizada pelo Ministério da Saúde, é necessário análise e recomendação de incorporação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec).

O processo de incorporação de tecnologias no SUS foi regulamentado pela Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011²¹, da qual foram destacados seguintes artigos:

Art. 19-Q. A incorporação, a exclusão ou a alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, são atribuições do Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS.

(...)

§ 2º O relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS levará em consideração, necessariamente:

I - as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, produto ou procedimento objeto do processo, acatadas pelo órgão competente para o registro ou a autorização de uso;

II - a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas, inclusive no que se refere aos atendimentos domiciliar, ambulatorial ou hospitalar, quando cabível.

Art. 19-T. São vedados, em todas as esferas de gestão do SUS:

I - o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamento, produto e procedimento clínico ou cirúrgico experimental, ou de uso não autorizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA;

II - a dispensação, o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamento e produto, nacional ou importado, sem registro na Anvisa.”

Art. 19-U. A responsabilidade financeira pelo fornecimento de medicamentos, produtos de interesse para a saúde ou procedimentos de que trata este Capítulo será pactuada na Comissão Intergestores Tripartite.”

Complementarmente, destaca-se o Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011²², que dispõe sobre a composição, competências e funcionamento da Conitec, sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo SUS.

Programa Nacional de Imunizações – PNI

O Ministério da Saúde, por meio do Programa Nacional de Imunizações (PNI), oferece, no Calendário Nacional de Vacinação, todas as vacinas recomendadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS), além de imunobiológicos especiais de alto custo financeiro, para grupos em situação de maior risco, nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE). Com um rígido controle de qualidade, segue os padrões dos mais eficientes e confiáveis programas de vacinação do mundo²³.

Atualmente, as vacinas passaram a ter um alto valor agregado, em função dos avanços tecnológicos decorridos dos processos de produção, diferentemente daquelas que foram introduzidas nos primeiros calendários vacinais, que tinham custos mais acessíveis. Assim, para definir se uma nova vacina deve ser incorporada ao PNI considera-se não somente o impacto na morbimortalidade da doença, como também seu custo efetividade, ou seja, se produz benefícios à saúde e reduz os custos relacionados a esta doença (tratamento, hospitalização, dias de trabalho/estudo perdidos pelo paciente e ou seus familiares e sobrevida)²⁴.

A tomada de decisão de introdução de novas vacinas ainda é subsidiada por discussões realizadas no âmbito da Câmara Técnica Assessora em Imunização e Doenças Transmissíveis, instituída por meio da Portaria Ministerial GAB/SVS nº 28, de 03 de setembro de 2020²⁵. Esta Câmara se constitui em fórum de assessoramento à Secretaria de Vigilância em Saúde, sobre aspectos técnicos e científicos, referentes às ações do PNI nas questões de imunizações²⁴.

Nos casos de vacinas já registradas no Brasil e incorporadas ao SUS, cuja pactuação do financiamento tripartite seja pela aquisição de responsabilidade do MS, isto é, de aquisição centralizada e distribuição pelo MS às Secretarias Estaduais de Saúde, destaca-se o papel fundamental do PNI²³.

No âmbito da organização das ações de imunização, o PNI elabora documentos técnicos contendo orientações sobre os produtos, estratégia de vacinação, público-alvo, esquema vacinal, meta, sistema de informação, farmacovigilância e logística de distribuição, considerando as características da vacina (p.ex. condições de armazenamento e prazo de validade). Em paralelo, são elaboradas campanhas publicitárias para veiculação na mídia, com orientações e convocando a população a comparecer aos serviços de saúde para a vacinação. Também são elaborados documentos técnicos para a promoção do acesso e do uso racional da vacina, orientando profissionais de saúde, gestores e população quanto à importância da adesão à vacinação.

Produção Nacional de Vacinas

A produção de vacinas é um processo de alta complexidade e especificidade em toda a sua cadeia produtiva. O Brasil é reconhecido internacionalmente por sua expertise no campo da produção em larga escala e exportação de vacinas. De acordo com a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), além de distribuir 25 tipos de vacinas gratuitamente, o país ainda se destaca pelo fato de exportar vacinas para mais de 70 países. Os dois institutos públicos de referência, que respaldam essas marcas, são o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), e o Instituto Butantan. Ambos institutos são responsáveis por pesquisar novas tecnologias, além de desenvolver e produzir vacinas em território nacional para abastecimento da rede SUS.

Com foco em inovação tecnológica, Bio-Manguinhos/Fiocruz dispõe de instalações que atendem às legislações vigentes e às exigências de Boas Práticas de Fabricação (BPF), bem como a certificação de qualidade de seus laboratórios, com serviços tecnológicos voltados ao desenvolvimento de novos produtos com confiabilidade de resultados. Atualmente, o Instituto é responsável pela produção das vacinas de vírus atenuado, como a DTP-Hib (difteria, tétano e coqueluche - DTP; *Haemophilus influenzae* do sorotipo B - Hib), Tetravalente Viral, Poliomielite Oral, Febre Amarela, Rotavírus Humano e Tríplice Viral, e vacinas de vírus inativado, como a de Poliomielite Inativada²⁶.

Já o Instituto Butantan, produz vacinas de vírus inativado, como a influenza trivalente sazonal, DTP, raiva inativada e hepatite A; vacina baseada em subunidade proteica, como a de hepatite B recombinante; e vacina baseada em proteína recombinante, como a de HPV. Além disso, outros projetos de vacinas contra vírus estão em desenvolvimento para solicitação de registro na Anvisa, como vacinas inativadas contra influenza, e vacina atenuada contra o vírus da dengue²⁷.

O investimento no Complexo Industrial da Saúde promove a estruturação, desenvolvimento e consolidação de laboratórios nacionais, impulsionando a produção tanto de medicamentos e insumos quanto de vacinas²⁸, favorecendo a independência tecnológica em relação a estas tecnologias e potencializando a capacidade produtiva em saúde no Brasil.

OBJETIVO

Esse documento foi elaborado pela Coordenação-Geral de Ações Estratégicas em Pesquisa Clínica – CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS com a finalidade de monitorar informações sobre o desenvolvimento global de vacinas contra Sars-CoV-2 e auxiliar a gestão do Ministério da Saúde no processo estratégico de avaliação técnica e científica de vacinas.

MÉTODOS

Diante do cenário global de desenvolvimento das vacinas, buscou-se apresentar neste relatório um conjunto de informações técnicas e científicas a respeito de cada candidata à vacina contra Sars-CoV-2 em fase clínica de desenvolvimento. São elas: nome do desenvolvedor; país; nome da vacina; plataforma tecnológica; fase de desenvolvimento; registros dos ensaios clínicos; detalhes dos ensaios clínicos; Publicações e outras informações. No apêndice 1 é possível encontrar mais detalhes sobre os campos utilizados na padronização do conteúdo técnico-científico de cada candidata à vacina.

As informações presentes neste relatório foram extraídas de diversas fontes, conforme percurso metodológico descrito a seguir.

1. Mapeamento de vacinas em fase de desenvolvimento pré-clínico e clínico

Para a composição de informações sobre as fases de desenvolvimento pré-clínica ou clínica que se encontram as candidatas à vacina contra Sars-CoV-2, foram consultados repositórios desenvolvidos por instituições ligadas a universidades, centros de pesquisa, iniciativas ou organizações globais no contexto da Covid-19:

- “*Draft landscape of Covid-19 candidate vaccines*”⁶, disponibilizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em seu sítio eletrônico;
- “*Covid-19 vaccine development pipeline*”, disponibilizado pela *London School of Hygiene & Tropical Medicine*²⁹;
- “*Covid-19 vaccine Tracker*”, disponibilizado pelo *Milken Institute*³⁰;
- “*Covid-19 Vaccine & Therapeutics Tracker*”, disponibilizado pela *BioRender*³¹;
- “*Biopharma products in development for Covid-19*”, iniciativa da *BioWorld – Clarivate Analytics*³²;
- “*Gavi – Covid-19*”, disponibilizado pela *Gavi – The Global Alliance for Vaccines and Immunizations*³³;
- “*CEPI – Covid-19*”, disponibilizado pela *CEPI – Coalition for Epidemic Preparedness Innovation*³⁴.

Reitera-se que, para fins deste documento, não foram consideradas vacinas que já foram licenciadas para uso em outras doenças como, por exemplo, vacinas para tuberculose (vacina BCG), meningite (vacina ACWY) ou sarampo, caxumba e rubéola (vacina MMR) e que tem como objetivo obter dados de eficácia para solicitação de reposicionamento.

2. Detalhamento de informações sobre registros dos ensaios clínicos com as vacinas

Para o detalhamento das informações relacionadas aos ensaios clínicos registrados mundialmente, foram consultadas e coletadas as informações provenientes das seguintes bases de dados: *ClinicalTrials.gov* dos EUA; *International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)*, da OMS, e

Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC). Essas informações são dinâmicas e estão constantemente sendo atualizadas pelos pesquisadores responsáveis e patrocinadores, conforme os estudos avançam.

Foi consultada a edição atualizada do Boletim de Ética em Pesquisa³⁵, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – Conep, a fim de coletar informações sobre protocolos de pesquisas científicas que envolvem testes de vacinas em seres humanos no Brasil. O sítio eletrônico da Anvisa também foi verificado, a fim de obter informações sobre os ensaios clínicos aprovados no Brasil³⁶.

Algumas candidatas à vacina contra Sars-CoV-2 são produtos biológicos que já foram licenciados para o uso em outras doenças como tuberculose e meningite, por exemplo, e buscam dados de eficácia para solicitação de reposicionamento para Covid-19. Essas vacinas com proposta de reposicionamento encontram-se nas fases III e IV de desenvolvimento e não foram objeto de detalhamento no presente relatório.

Também não foram incluídas no presente relatório, as candidatas à vacina ou produtos biológicos onde, no registro do ensaio clínico, consta que o produto em investigação tem o propósito de tratamento (isto é, quando pretende-se empregar a tecnologia para tratar uma infecção por Sars-CoV-2 confirmada).

3. Busca por manuscritos e artigos científicos das vacinas em fase clínica de desenvolvimento

Para as vacinas que se encontram na fase clínica de desenvolvimento, foram realizadas buscas de artigos científicos e manuscritos (*preprints*) nas bases de dados *PubMed*, *medRxiv* e *bioRxiv*, utilizando como estratégia de busca os seguintes termos: “*Covid AND vaccine*”; “*Sars-CoV-2 AND vaccine*”; “*2019-n-Cov AND vaccine*”; “*Covid AND immunization*”; “*Sars-CoV-2 AND immunization*”; “*2019-n-Cov AND immunization*” e (“*coronavirus*” or “*Covid-19*” or “*sars-cov-2*”) AND (“*vaccine*” OR “*vaccination*”).

Adicionalmente, foram consultados os principais achados de publicações disponíveis no documento “Informe Diário de Evidências”³⁷, elaborado pelo Decit/SCTIE/MS, que utiliza as seguintes bases para a busca na literatura: *PubMed*, *Embase*, *Biblioteca Cochrane*, *BVS*, *medRxiv*, *LitCovid-NIH*, *NLM*, *bioRxiv*, *Global Index Medicus*, *NEJM*, *BMJ*, *The Lancet*, *JAMA*, *Clinicaltrials.gov*, *CEBM-Oxford*, *WHO blueprint* e *Wiley Online Library*.

Os artigos científicos publicados em periódicos revisados por pares (*paper*) são recursos importantes e reconhecidos para a comunicação dos resultados de pesquisa³⁸, sendo, portanto, relevante a contextualização do processo de publicação. Toda pesquisa deve ser conduzida e norteadas por um método científico reprodutível, observados os preceitos de boas práticas éticas e regulatórias. Tal processo é demorado, podendo levar vários meses, e exige um esforço significativo da equipe envolvida na pesquisa³⁹.

Para que haja a aprovação e publicação formal em uma revista científica (periódico), uma versão final do artigo (manuscrito) passa por um rigoroso processo de revisão editorial, que inclui o exame minucioso denominado “revisão por pares”, em que o texto é apreciado por especialistas no tema (pareceristas *ad hoc*) que balizam suas contribuições em guias de boas práticas internacionalmente aceitos e buscam identificar pontos fracos ou outras situações nas quais o

manuscrito precisa de aperfeiçoamento. Após os ajustes solicitados pelos editores, chega-se a uma versão final aprovada e que aguardará a publicação em edição da revista.

No que tange às informações científicas relacionadas à pandemia pelo novo coronavírus, ressalta-se o chamado *fast track* das publicações científicas, reduzindo-se o tempo entre a submissão e a publicação dos artigos em revistas científicas⁴⁰.

Uma modalidade de divulgação dos resultados de pesquisa que tem se tornado bastante comum é a disponibilização do manuscrito no formato de "pré-impressão" (denominado de *preprint*), dando a oportunidade de acelerar a disseminação de descobertas científicas e possibilitando que outros cientistas, tomadores de decisão e sociedade em geral apreciem, discutam e comentem dados disponibilizados de forma preliminar e não revisados por pares. Portanto, pondera-se que os *preprints* podem relatar informações que ainda não foram endossadas pela comunidade científica⁴¹.

Apesar dos prazos para a viabilização da comunicação científica e os avanços sem precedentes presenciados para a descoberta de uma vacina que interrompa a pandemia, ainda há um interstício de tempo entre o que está relatado na comunidade científica e o estágio em que uma pesquisa se encontra. No caso da pesquisa e desenvolvimento de vacinas, até que haja uma publicação no formato de artigo científico relatando, por exemplo, os resultados de ensaios clínicos de fase I, é bem provável que o estágio da pesquisa esteja em fases mais avançadas, como as fases II ou III.

4. Busca de informações adicionais sobre as vacinas

Como informação complementar, foram consultados os relatórios de consórcios e entidades internacionais sobre o tema de vacinas, notícias veiculadas em sítios da internet nacionais e internacionais, bem como *press releases* (comunicado de imprensa) das indústrias farmacêuticas e institutos de pesquisa que anunciaram testes com as vacinas.

A composição de dados adicionais foi suplementada com informações oriundas da base de dados *Cortellis – Clarivate Analytics*⁴².

Cabe registrar que, considerando o cenário de concorrência dos países por reserva de doses das vacinas candidatas em desenvolvimento, um elemento informado na perspectiva da prospecção de cada vacina, foi a participação em iniciativas globais de fomento e acesso descritas a seguir:

- *COVAX Facility*: pilar de vacinas do *Access to Covid-19 Tools Accelerator (ACT Accelerator)*, do qual o governo brasileiro atualmente participa. Trata-se de iniciativa conjunta da Organização Mundial de Saúde (OMS), *Gavi The Vaccine Alliance (GAVI)* e da *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI)* e tem como objetivo acelerar o desenvolvimento, fabricação e acesso a vacinas contra Covid-19⁴³.
- *“Operation Warp Speed” (OWS)*: programa de fomento do governo dos Estados Unidos às vacinas mais promissoras contra Sars-CoV-2. Trata-se de uma parceria entre os componentes do Departamento de Saúde e Serviços Humanos (HHS) dos Estados Unidos, incluindo os Centros para Controle e Prevenção de Doenças (CDC), a *Food and Drug*

Administration (FDA), os Institutos Nacionais de Saúde (NIH), a Autoridade de Pesquisa e Desenvolvimento Biomédico Avançado (BARDA) e o Departamento de Defesa (DoD)⁴⁴.

RESULTADOS

Cenário global das vacinas em desenvolvimento contra Sars-CoV-2

O número de vacinas candidatas, com diferentes abordagens tecnológicas e provenientes de diferentes países, ilustra o esforço global na obtenção de uma tecnologia tão importante e necessária.

A partir das buscas realizadas desde 13 de abril até 23 de novembro de 2020, foram identificadas 285 vacinas em desenvolvimento contra Sars-CoV-2, das quais 58 estão na fase clínica. A evolução do *pipeline* global, desde o início do monitoramento realizado por este Departamento, pode ser observada na **Tabela 1** a seguir.

Tabela 1. Histórico das buscas realizadas e do quantitativo de vacinas em desenvolvimento identificadas.

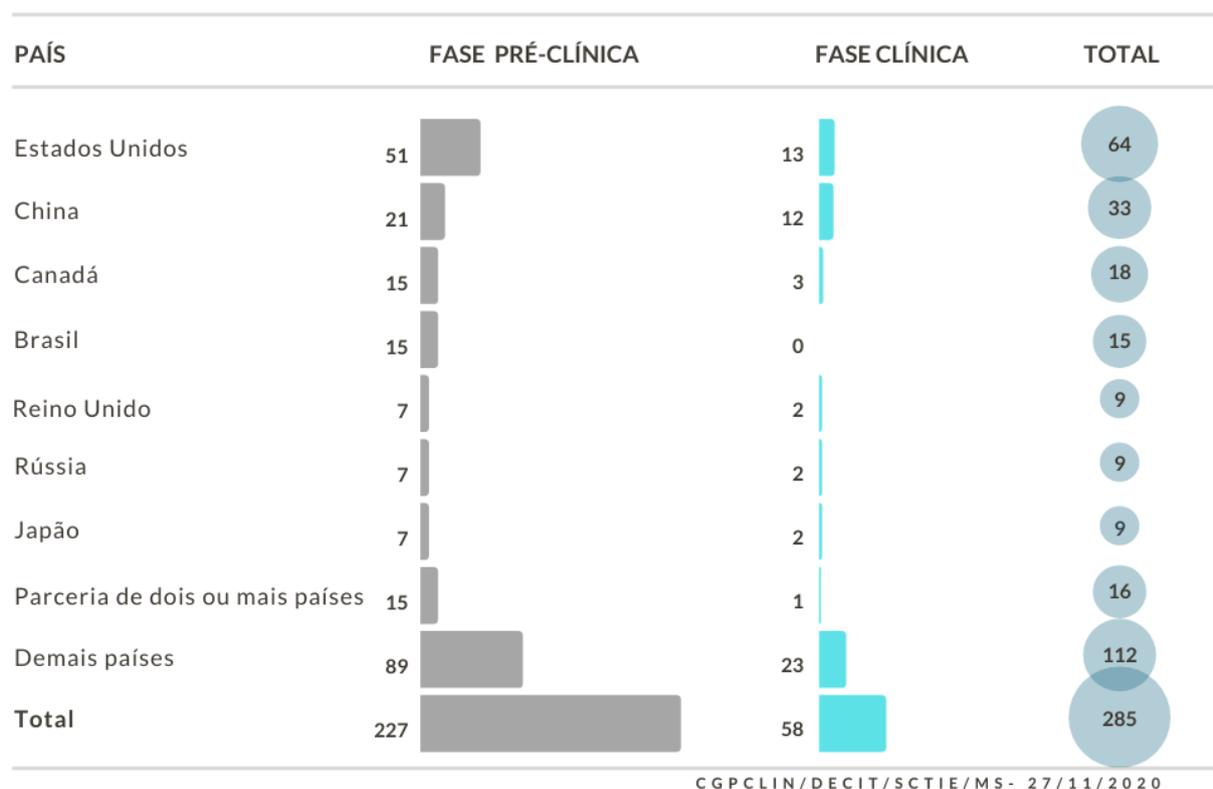
| Período da busca | Vacinas em fase pré-clínica (1) | Vacinas em fase clínica (2) | Total (1 + 2) |
|------------------|---------------------------------|-----------------------------|---------------|
| 13 e 14/04 | 66 | 12 | 78 |
| 21 a 24/04 | 95 | 13 | 108 |
| 08 a 12/05 | 155 | 14 | 169 |
| 08 a 10/06 | 183 | 16 | 199 |
| 24 a 26/06 | 179 | 27 | 206 |
| 10 a 15/07 | 194 | 31 | 225 |
| 27 a 31/07 | 198 | 33 | 231 |
| 10 a 14/08 | 199 | 35 | 234 |
| 24 a 28/08 | 200 | 43 | 243 |
| 01 a 25/09 | 209 | 45 | 254 |
| 01 a 23/10 | 219 | 51 | 270 |
| 01 a 23/11 | 227 | 58 | 285 |

Fonte: Monitoramento vacinas contra Sars-CoV-2 (CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS, 2020).

A grande maioria das candidatas está em fase inicial de desenvolvimento (**Figura 2**). Do total de candidatas identificadas, 227 estão na fase pré-clínica e 58 avançaram para a fase clínica, ou seja, estão realizando ensaios clínicos com seres humanos. Quanto aos países responsáveis por vacinas em fase clínica de desenvolvimento, Estados Unidos aparece com 13 vacinas, seguido por China (12), Canadá (3), Reino Unido (2), Rússia (2) e Japão (2). Uma vacina é desenvolvida em parcerias de dois países (Estados Unidos e Alemanha).

Figura 2. Cenário de desenvolvimento de vacinas por país.

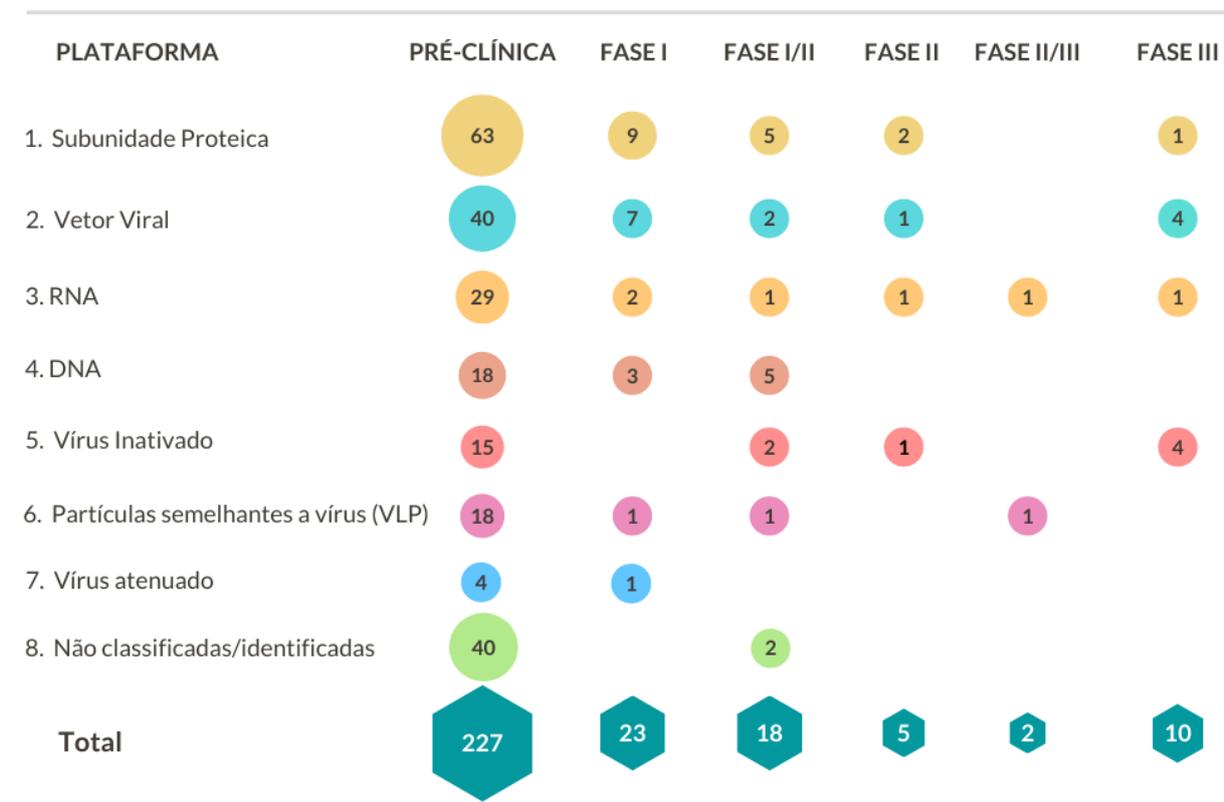
VACINAS CONTRA SARS-COV-2 | NÚMERO DE VACINAS EM DESENVOLVIMENTO POR PAÍS



Conforme ilustrado na **Figura 3**, as plataformas tecnológicas para vacinas contra Sars-CoV-2 em maior número de ocorrências foram as de subunidade proteica e vetor viral (replicante e não replicante). Um total de 42 candidatas apresentaram plataformas não classificadas/identificadas.

Figura 3. Plataformas tecnológicas e número de candidatas por fase de desenvolvimento.

VACINAS CONTRA SARS-COV-2 | FASES DE DESENVOLVIMENTO POR PLATAFORMA TECNOLÓGICA



CGPCLIN/DECIT/SCTIE/MS - 27/11/2020

Nesse cenário, foram identificadas as candidatas à vacina contra Sars-Cov-2 desenvolvidas no Brasil, conforme apresentado no **Quadro 1**.

Quadro 1. Candidatas à vacina contra Sars-CoV-2 desenvolvidas no Brasil.

| Desenvolvedor | Plataforma tecnológica / Tipo de vacina | Fase de desenvolvimento |
|--|---|-------------------------|
| Bio-Manguinhos/Fiocruz ⁴⁵ | Vacina sintética | Pré-clínica |
| Bio-Manguinhos/Fiocruz ⁴⁵ | Vacina baseada em subunidade proteica | Pré-clínica |
| Instituto René Rachou (Fiocruz/MG) / Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Vacinas (INCTV) ⁴⁶ | Vacina baseada em vetores virais | Pré-clínica |
| Instituto Butantan/ Dynavax / PATH ⁶ | Vacina de Vírus inativado | Pré-clínica |
| Instituto Butantan ⁴⁷ | Vesículas de membrana externa (<i>Outer membrane vesicles, OMVs</i>) em plataforma de múltiplos antígenos (<i>Multiple Antigen Presenting System, MAPS</i>) | Pré-clínica |

| Desenvolvedor | Plataforma tecnológica / Tipo de vacina | Fase de desenvolvimento |
|--|---|-------------------------|
| Instituto Butantan* | Vacina baseada em partículas semelhantes a vírus (VLP – <i>Virus-Like Particle</i>) | Pré-clínica |
| Instituto do Coração (Incor) da Faculdade de Medicina da USP (FMUSP)/ Universidade de São Paulo ^{48,49} | Vacina baseada em partículas semelhantes a vírus (VLP – <i>Virus-Like Particle</i>) | Pré-clínica |
| Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (USP)* | Ácido Nucleico (DNA) | Pré-clínica |
| Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (USP)* | Vacina baseada em nanopartículas | Pré-clínica |
| Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (USP)* | Vacinas baseadas proteína recombinante | Pré-clínica |
| Universidade Federal de Viçosa* | Vacina baseada em proteína recombinante | Pré-clínica |
| Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (USP) ⁵⁰ | Vacina baseada em nanopartículas | Pré-clínica |
| Universidade Federal do Paraná (UFPR)* | Vacina baseada em nanopartículas | Pré-clínica |
| Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)* | Ácido Nucleico (DNA) | Pré-clínica |
| Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo (USP)* | Vacina baseada em vetores virais | Pré-clínica |
| Empresa Farmacore em parceria com PDS Biotech e Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP-USP) ⁵¹ | Vacina Versamune-CoV-2FC combina uma proteína recombinante com a nanotecnologia da plataforma Versamune | Pré-clínica |

Fonte: Monitoramento vacinas contra Sars-CoV-2 (CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS, 2020).

*Projetos de pesquisa contemplados com investimentos do Ministério da Saúde, Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação, e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, por meio da Chamada Pública MCTI/CNPq/CTSaúde/MS/SCTIE/Decit nº07/2020 para Contratação de pesquisas sobre Covid-19 e outras Síndromes Respiratórias Agudas Graves⁵².

Publicações científicas e manuscritos de estudos clínicos

Destacam-se, a seguir, por ordem de publicação, relação dos manuscritos e/ou artigos científicos de estudos clínicos com as vacinas em fase clínica de desenvolvimento. O detalhamento de tais publicações consta nas fichas técnicas de cada vacina.

- **CanSino** – Em **22 de maio** ocorreu a publicação de um artigo do estudo clínico de **fase I** e em **20 de julho**, publicou um estudo clínico de **fase II**;
- **Pfizer** – Em **01 de julho**, ocorreu a publicação de manuscrito (*preprint*) do estudo clínico de **fase I/II**. Em **20 de julho**, foi publicado um estudo complementar de fase I/II realizado em centros de pesquisa na Alemanha. Em **12 de agosto**, foram publicados, no periódico Nature,

os dados do estudo clínico de fase I/II. Em **28 de agosto**, foram publicados os dados de segurança e imunogenicidade referentes ao estudo de **fase I** e estes mesmos dados de **fase I** foram publicados em forma de artigo no periódico NEJM em **14 de outubro**. Em **30 de setembro**, foram publicados os dados complementares de fase I/II.

- **Universidade de Oxford** – Em **20 de julho**, ocorreu a publicação de um artigo do estudo clínico de **fase I** e em **18 de novembro**, ocorreu a publicação dos dados do estudo clínico de **fase II**. Em **18 de novembro**, foram publicados os dados do estudo clínico de **fase II/III**.
- **Moderna** – Em **14 de julho**, ocorreu a publicação de um artigo do estudo clínico de **fase I** e em **29 de setembro**, foram publicados os dados do estudo clínico de **fase I**;
- **Novavax** – Em **06 de agosto**, foram publicados os dados preliminares do estudo de **fase I/II (preprint)** e em **02 de setembro**, foram publicados os dados do estudo de **fase I/II**.
- **Sinovac** – Em **10 de agosto**, foram publicados dados do estudo clínico de **fase II**. Em **17 de novembro**, foram publicados dados do estudo clínico de **fase I/II**.
- **Sinopharm – Wuhan** – Em **13 de agosto**, foram publicados dados do estudo clínico de **fase I/II**.
- **Gamaleya** – Em **04 de setembro**, foram publicados os dados do estudo clínico de **fase I/II**.
- **Janssen** – Em **25 de setembro**, foram publicados os dados do estudo clínico de **fase I/II**.
- **Sinopharm – Beijing** – Em **15 de outubro**, foram publicados os dados do estudo clínico de **fase I/II**.
- **CureVac** – Em **09 de novembro**, foram publicados os dados do estudo clínico de **fase I**.
- **Chinese Academy of Medical Sciences** – Em **06 de outubro**, foram publicados os dados do estudo clínico de **fase I**. Em **09 de novembro**, foram publicados os dados do estudo clínico de **fase II**.
- **Medicago** – Em **06 de novembro**, foram publicados os dados do estudo clínico de **fase I**.

Vacinas em fase clínica de desenvolvimento

Das 58 vacinas que estão em estágio de desenvolvimento clínico nesse momento, 12 estão nas fases II/III e III (**Quadro 2**), 23 nas fases I/II e II (**Quadro 3**) e 23 na fase I (**Quadro 4**).

Quadro 2. Vacinas em fase clínica II/III e III de desenvolvimento.

| ID | Desenvolvedor(es) primário(s) | País | Plataforma | Estágio de desenvolvimento | Publicações | | COVAX Facility |
|----|---|---------------|--|----------------------------|-------------|---------|----------------|
| | | | | | Pré-clínica | Clínica | |
| 1 | University of Oxford | Reino Unido | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase III | ✓ | ✓ | ✓ |
| 2 | Sinovac Biotech Ltd. | China | Vírus inativado | Fase III | ✓ | ✓ | |
| 3 | Moderna, Inc. | EUA | Ácido Nucleico (RNA) | Fase III | ✓ | ✓ | ✓ |
| 4 | Sinopharm Group Co. Ltd. Wuhan | China | Vírus inativado | Fase III | | ✓ | |
| 5 | Sinopharm Group Co. Ltd. Beijing | China | Vírus inativado | Fase III | ✓ | ✓ | |
| 6 | Pfizer Inc. BioNTech SE | EUA/ Alemanha | Ácido Nucleico (RNA) | Fase II/III | ✓ | ✓ | |
| 7 | Janssen Pharmaceutical Companies Johnson & Johnson | Bélgica | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase III | ✓ | ✓ | |
| 8 | CanSino Biological Inc. | China | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase III | ✓ | ✓ | |
| 9 | The Gamaleya National Center of Epidemiology and Microbiology | Rússia | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase III | | ✓ | |
| 10 | Novavax Inc. | EUA | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase III | ✓ | ✓ | ✓ |
| 11 | Bharat Biotech International Ltd | Índia | Vírus inativado | Fase III | ✓ | | |
| 12 | Medicago Inc. | Canadá | Vacina de partículas semelhantes a vírus (VLP) | Fase II/III | | ✓ | |

Fonte: Monitoramento vacinas contra Sars-CoV-2 (CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS, 2020).

Quadro 3. Vacinas em fase clínica I/II e II de desenvolvimento.

| ID | Desenvolvedor(es) primário(s) | País | Plataforma | Estágio de desenvolvimento | Publicações | | COVAX Facility |
|----|--|---------------|--|----------------------------|-------------|---------|----------------|
| | | | | | Pré-clínica | Clínica | |
| 1 | Anhui Chongqing Zhifei Biological E Ltd | China | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase II | | | |
| 2 | Aivita Biomedical, Inc. | EUA | Outra | Fase I/II | | | |
| 3 | Immunovative Therapies, Ltd. | EUA | Outra | Fase I/II | | | |
| 4 | Chinese Academy of Medical Sciences | China | Vírus inativado | Fase I/II | | ✓ | |
| 5 | Inovio Pharmaceuticals | EUA | Ácido Nucleico (DNA) | Fase I/II | ✓ | | ✓ |
| 6 | Genexine, Inc. | Coreia do Sul | Ácido Nucleico (DNA) | Fase I/II | ✓ | | |
| 7 | AnGes, Inc. | Japão | Ácido Nucleico (DNA) | Fase I/II | | | |
| 8 | Zydus Cadila Cadila Healthcare Ltd. | Índia | Ácido Nucleico (DNA) | Fase I/II | | | |
| 9 | Kentucky BioProcessing, Inc. | EUA | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I/II | | | |
| 10 | Arcturus Therapeutics | EUA | Ácido Nucleico (RNA) | Fase I/II | ✓ | | |
| 11 | Federal Budgetary Research Institution State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector" (FBRI SRC VB VECTOR) | Rússia | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I/II | | | |
| 12 | AnGes, Inc. | Japão | Ácido Nucleico (DNA) | Fase I/II | | | |
| 13 | Instituto Finlay de Vacunas | Cuba | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I/II | | | |
| 14 | Serum Institute of India Pvt Ltd | Índia | Vacina de partículas semelhantes a vírus (VLP) | Fase I/II | | | |
| 15 | CureVac AG | Alemanha | Ácido Nucleico (RNA) | Fase II | ✓ | ✓ | ✓ |
| 16 | Research Institute for Biological Safety Problems | Cazaquistão | Vírus Inativado | Fase I/II | | | |
| 17 | Sanofi Pasteur | França | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I/II | ✓ | | |
| 18 | Merck Sharp & Dohme Corp | EUA | Vacina baseada em vetor viral replicante | Fase I/II | | | |

| ID | Desenvolvedor(es) primário(s) | País | Plataforma | Estágio de desenvolvimento | Publicações | | COVAX Facility |
|----|---|--------|--|----------------------------|-------------|---------|----------------|
| | | | | | Pré-clínica | Clínica | |
| 19 | Israel Institute for Biological Research (IIBR) | Israel | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase I/II | | | |
| 20 | Beijing Wantai Biological Pharmacy | China | Vacina baseada em vetor viral replicante | Fase II | | | |
| 21 | Beijing Minhai Biotechnology Co. | China | Vírus Inativado | Fase II | | | |
| 22 | Biological E. Ltd. | Índia | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I/II | | | |
| 23 | West China Hospital of Sichuan University | China | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase II | ✓ | | |

Fonte: Monitoramento vacinas contra Sars-CoV-2 (CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS, 2020).

Quadro 4. Vacinas em fase clínica I de desenvolvimento.

| ID | Desenvolvedor(es) primário(s) | País | Plataforma | Estágio de desenvolvimento | Publicações | | COVAX Facility |
|----|--|-------------|--|----------------------------|-------------|---------|----------------|
| | | | | | Pré-clínica | Clínica | |
| 1 | Imperial College London | Reino Unido | Ácido Nucleico (RNA) | Fase I | ✓ | | |
| 2 | Symvivo Corporation | Canadá | Ácido Nucleico (DNA) | Fase I | | | |
| 3 | Academy of Military Medicine Academy of Military Science of the Chinese People's Liberation Army (PLA) | China | Ácido Nucleico (RNA) | Fase I | ✓ | | |
| 4 | Clover Biopharmaceuticals AUS Pty Ltd | China | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I | ✓ | | ✓ |
| 5 | The University of Queensland | Austrália | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I | | | ✓ |
| 6 | Vaxine Pty Ltd | Austrália | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I | | | |
| 7 | Medigen Vaccine Biologics Corp. | Taiwan | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I | ✓ | | |
| 8 | Institute Pasteur | França | Vacina baseada em vetor viral replicante | Fase I | ✓ | | ✓ |
| 9 | Adimmune Corporation | Taiwan | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I | | | |
| 10 | Reithera Srl. | Itália | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase I | ✓ | | |

| ID | Desenvolvedor(es) primário(s) | País | Plataforma | Estágio de desenvolvimento | Publicações | | COVAX Facility |
|----|--|-----------|--|----------------------------|-------------|---------|----------------|
| | | | | | Pré-clínica | Clínica | |
| 11 | COVAXX / United Biomedical Inc., Ásia | Taiwan | Vacina de partículas semelhantes a vírus (VLP) | Fase I | | | |
| 12 | Vaxart, Inc. | EUA | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase I | ✓ | | |
| 13 | University Hospital Tuebingen | Alemanha | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I | | | |
| 14 | Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf | Alemanha | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase I | | | |
| 15 | ImmunityBio, Inc. | EUA | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase I | ✓ | | |
| 16 | Merck Sharp & Dohme Corp | EUA | Vacina baseada em vetor viral replicante | Fase I | | | |
| 17 | Entos Pharmaceuticals | Canadá | Ácido Nucleico (DNA) | Fase I | | | |
| 18 | Chulalongkorn University | Tailândia | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I | | | |
| 19 | Codagenix, Inc | EUA | Vírus vivo atenuado | Fase I | | | |
| 20 | Providence Health & Services | EUA | Ácido Nucleico (DNA) | Fase I | | | |
| 21 | Instituto Finlay de Vacunas | Cuba | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I | | | |
| 22 | City of Hope National Medical Center | EUA | Vacina sintética de SARS-CoV-2 com base em vaccinia Ankara (MVA) | Fase I | | | |
| 23 | Zhong Yi Anke Biotechnology Co. Ltd | China | Vacina SARS-CoV-2 recombinante (CHO cells) | Fase I | | | |

Fonte: Monitoramento vacinas contra Sars-CoV-2 (CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS, 2020).

A seguir, é apresentado o conjunto de informações técnicas de cada uma das 51 vacinas que estão na fase clínica de desenvolvimento. Reitera-se que as informações a respeito de quaisquer vacinas, instituições ou empresas neste documento não constituem juízo de valor pelo Ministério da Saúde.

As informações que constam nos campos “detalhes dos ensaios clínicos” e “Publicações”, foram descritas conforme apresentadas pelos desenvolvedores e artigos/manuscritos. No apêndice 1, está disponível o quadro com a padronização do conteúdo técnico e científico de cada candidata à vacina.

Vacinas em estágio de desenvolvimento clínico – fase III e fase II/III

| 1 | Universidade de Oxford | | | |
|---------------------------------------|--|-------------|----------------|-------------|
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | Universidade de Oxford, AstraZeneca, Inclusive Vaccines Alliance, R-Pharm, mAbxience, Liomont, Shenzhen Kangtai Biological Products, CSL, the Serum Institute of India, Gavi, Bill & Melinda Gates Foundation, Vaccines Manufacturing and Innovation Centre, Catalent Biologics, Cobra Biologics, Pall Life Sciences, HalixBV, Advent s.r.l., Merck KGaA, Vaccitech, Oxford Biomedica, Jenner Institute, Wuxi Biologics, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) | | | |
| País | Reino Unido | | | |
| Nome da vacina | AZD 1222/ChAdOx1 n-CoV19/ COVISHIELD | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em vetor viral não replicante | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase III | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04400838 EudraCT 2020-001228-32 ISRCTN90906759 | Fase II/III | Reino Unido | 1 e 2 doses |
| | NCT04536051 ISRCTN89951424 | Fase III | Brasil | 1 e 2 doses |
| | NCT04516746 | Fase III | Estados Unidos | 2 doses |
| | CTRI/2020/08/027170 | Fase III | Índia | 2 doses |
| | NCT04540393 | Fase III | Rússia | 2 doses |
| | NCT04324606 ISRCTN15281137 EUCTR2020-001072-15-GB | Fase I/II | Reino Unido | 1 e 2 doses |
| | NCT04444674 PACTR202006922165132 | Fase I/II | África do Sul | 1 e 2 doses |
| | NCT04568031 | Fase I/II | Japão | 1 e 2 doses |
| | PACTR202005681895696 | Fase I/II | Quênia | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>Os estudos fase II/III, registrados sob os códigos NCT04400838, EudraCT 2020-001228-32 e ISRCTN90906759, acrônimo COV002, referem-se a ensaio clínico para determinar a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina candidata ChAdOx1 nCoV-19, em esquema de 1 ou 2 doses, com previsão de recrutamento de 12.390 voluntários no Reino Unido, distribuídos em 11 grupos de estudo. Os grupos 1, 7 e 9 são compostos por adultos com idades entre 56-69 anos; os grupos 2, 8 e 10, por adultos com idade de 70 anos ou mais; o grupo 3 por crianças de 5 a 12 anos; e, os grupos 4, 5, 6 e 11, adultos de 18 a 55 anos. O recrutamento do primeiro estudo de fase III (NCT04400838) no Reino Unido iniciou em 28/05/2020.</p> <p>O estudo de fase III registrado sob o número NCT04516746 refere-se a ensaio clínico para determinar a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina candidata ChAdOx1 nCoV-19, em esquema 2 doses, administradas com intervalo de 28 dias. O recrutamento teve início em 17/08/2020, com amostra estimada de 40.051 participantes nos Estados Unidos.</p> <p>O estudo de fase II/III (CTRI/2020/08/027170) refere-se a ensaio clínico para determinar a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina</p> | | | |

candidata Covishield (vacina ChAdOx1 nCoV-19 fabricada no *Serum Institute of India*), administrada em regime de 2 doses com intervalo 28 dias, em adultos saudáveis entre 18 e 99 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 24/08/2020, com amostra estimada de 1.600 participantes na Índia.

O estudo de fase III, registrado sob o código NCT04540393, refere-se a estudo clínico aberto, prospectivo, não comparativo, para avaliar segurança e imunogenicidade da vacina candidata ChAdOx1 nCoV-19, administrada por via intramuscular em esquema de 2 doses, com intervalo 28 dias, em adultos saudáveis acima de 18 anos, com amostra estimada de 100 participantes na Rússia.

O estudo de fase I/II, cujo registro é NCT04444674, objetiva avaliar a segurança, imunogenicidade e eficácia da vacina ChAdOx1 nCoV-19, administrada por via intramuscular em esquema de 1 ou 2 doses, em adultos com idades entre 18 e 65 anos vivendo com e sem HIV na África do Sul. O estudo iniciou o recrutamento em 24/06/2020, com amostra estimada de 2.000 voluntários.

Os estudos de fase I/II, registrados sob os códigos NCT04324606, ISRCTN15281137 e EUCTR2020-001072-15-GB, acrônimo COV001, tem o objetivo de determinar a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19, administrada por via intramuscular em esquema de 1 ou 2 doses, em voluntários adultos saudáveis no Reino Unido com idades entre 18 e 55 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 23/04/2020, com amostra estimada de 1090 voluntários.

O estudo de fase I/II, registrado sob o número NCT04568031, objetiva determinar a segurança e imunogenicidade da vacina, administrada por via intramuscular em esquema de 1 ou 2 doses, em voluntários saudáveis acima de 18 anos no Japão. O estudo iniciou o recrutamento em 23/08/2020, com amostra estimada de 256 participantes.

O estudo de fase Ib/II, registrado sob o número PACTR202005681895696, acrônimo COV004, possui delineamento simples-cego, randomizado e controlado para determinar a segurança, imunogenicidade e eficácia da vacina ChAdOx1 nCoV-19, administrada por via intramuscular em esquema de 1 dose, em voluntários adultos saudáveis no Quênia com idades entre 18 e 55 anos, com amostra estimada de 400 voluntários.

No Brasil:

Os estudos de fase III estão registrados sob os códigos ISRCTN89951424 e NCT04536051, acrônimo COV003, referem-se a ensaio clínico para determinar a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina candidata ChAdOx1 nCoV-19, administrada por via intramuscular em esquema de 1 e 2 doses, distribuídos em 4 grupos, com intervalo da segunda dose de 4 a 12 semanas. Ao todo, espera-se recrutar 10.300 voluntários com idade acima de 18 anos no Brasil. O estudo iniciou o recrutamento em 20/06/2020 e está acontecendo em 05 estados do país: São Paulo, Rio de Janeiro, Bahia, Rio Grande do Norte e Rio Grande do Sul.

Outras informações:

Em 23/11/2020, a Universidade de Oxford divulga, por meio do comunicado de *press release*, que a análise provisória da fase III do estudo indica que a vacina é 70,4% eficaz ao combinar dados de dois

| | |
|---------------------------|--|
| | <p>regimes de dosagem diferentes. A eficácia da vacina foi de 90% quando administrada no esquema de uma baixa dose seguida por uma segunda dose padrão e a eficácia da vacina foi de 62% quando foram administradas duas doses padrão. Ademais, não houve casos graves ou hospitalizados em voluntários que receberam a vacina⁵³.</p> |
| <p>Publicações</p> | <p>Em 13/05/2020 foi disponibilizado em formato de <i>preprint</i> o primeiro manuscrito com resultados de um estudo pré-clínico⁵⁴ em modelos animais de camundongos e macacos <i>rhesus</i> cujo objetivo foi demonstrar que a vacina ChAdOx1 nCoV-19, administrada em dose única, é capaz de gerar uma resposta imunológica e, assim, provocar respostas, humoral (produção de anticorpos) robusta e celular (mediada por células). Em camundongos, a vacina produziu respostas de produção de anticorpos de forma robusta e celulares. Anticorpos neutralizantes específicos de vírus foram detectados em todos os camundongos vacinados, enquanto no grupo controle (sem vacinação) nenhuma neutralização foi detectada. Uma forte resposta do tipo Th1 foi detectada após a vacinação, apoiada por altos níveis de IFN-γ e TNF-α, e baixos níveis de IL-4 e IL-10. Em macacos <i>rhesus</i>, a partir da administração de uma única dose da vacina, também foi observada uma resposta imune humoral e celular. Os animais foram vacinados 28 dias antes do desafio com Sars-CoV-2. Os anticorpos específicos da proteína <i>spike</i> do Sars-CoV-2 estavam presentes logo após 14 dias da vacina e os títulos de IgG estavam presentes no dia do desafio. Os anticorpos neutralizantes específicos do vírus foram detectados em todos os primatas não humanos antes do desafio, o que não foi observado no grupo controle. Além disso, foram observadas respostas de células T específicas à proteína <i>spike</i> de Sars-CoV-2. Em comparação com animais do grupo controle, também foi observada uma redução significativa da carga viral no fluido de lavagem broncoalveolar (lavado de pequenas dimensões pulmonares) e no tecido do trato respiratório de animais vacinados desafiados com Sars-CoV-2. Não foi observada pneumonia em macacos <i>rhesus</i> vacinados. Os autores demonstraram que a vacinação com ChAdOx1 nCoV-19 em dose única é eficaz na prevenção de danos aos pulmões após o desafio de alta dose com Sars-CoV-2.</p> <p>Em 20/06/2020 foi disponibilizado, em formato de <i>preprint</i>⁵⁵, um manuscrito com resultados de um estudo pré-clínico, complementar ao desenvolvimento da vacina ChAdOx1 nCoV-19 iniciado em abril de 2020. Os resultados deste manuscrito foram publicados posteriormente, em 27/07/2020, em formato de artigo científico no periódico <i>Nature</i>⁵⁶, cujo objetivo foi comparar a imunogenicidade induzida em camundongos e porcos, após uma ou duas doses dessa vacina. Como resultados, os autores descreveram que a imunização com ChAdOx1 nCoV-19 induziu respostas robustas de células T CD4 + e CD8 + semelhantes a Th1 em porcos e camundongos. Contudo, os resultados dos testes com camundongos sugeriram que o perfil de imunogenicidade chegou na extremidade superior de uma curva de dose-resposta, o que pode ter saturado a resposta imune dos animais e obscurecido a capacidade dos pesquisadores de determinar diferenças entre os regimes de dose única ou dose + reforço, neste modelo animal. Em compensação, nos porcos, os pesquisadores conseguiram demonstrar que as respostas das células T após 42 dias da vacinação são mais altas nos animais que receberam um reforço, quando comparadas com o regime de apenas uma dose. Os autores concluíram que, enquanto uma dose única da vacina ChAdOx1</p> |

nCoV-19 induziu respostas de anticorpos e células T específicas para antígenos, uma imunização de reforço aumentou as respostas de anticorpos, particularmente em porcos, com um aumento significativo nos títulos neutralizantes de Sars-CoV-2.

Em 20/07/2020 foi publicado um artigo⁵⁷, no periódico *The Lancet*, com os resultados preliminares do ensaio clínico de fase I/II, randomizado, controlado, cego, para avaliar a segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19, em comparação com uma vacina conjugada meningocócica (MenACWY) como controle. Os voluntários foram aleatoriamente designados (1:1) para receber ChAdOx1 nCoV-19 ou MenACWY, ambas como injeção intramuscular no músculo deltoide (músculo da articulação do ombro) e em dose única. Dez participantes foram designados para um grupo não randomizado e não cego que recebeu ChAdOx1 nCoV-19 em um esquema de duas doses (intervalo de 28 dias). A segurança foi avaliada após 28 dias da administração. Até maio de 2020, 1077 participantes foram incluídos, sendo n= 543 no grupo ChAdOx1 nCoV-19 e n = 534 no grupo MenACWY e dez inscritos no grupo não-randomizado de ChAdOx1 nCoV-19. A idade média dos participantes foi de 35 anos (IQR 28-44 anos), 536 (49,8%) participantes eram do sexo feminino e 541 (50,2%) do sexo masculino. A maioria dos participantes (979 [90,9%]) era branco. Cinquenta e seis participantes do grupo ChAdOx1 nCoV-19 e 57 participantes do grupo MenACWY receberam paracetamol profilático. Dentre aqueles que não receberam paracetamol profilático, 328 (67%) dos 487 participantes do grupo ChAdOx1 nCoV-19 e 180 (38%) dos 477 do grupo MenACWY relataram dor após a vacinação, cuja intensidade era de leve a moderada. Com o paracetamol profilático, a dor foi relatada por menos participantes: 28 (50%) no grupo ChAdOx1 nCoV-19 e 18 (32%) no grupo MenACWY, de intensidade leve em ambos. Fadiga e dor de cabeça foram as reações sistêmicas mais comuns. No grupo ChAdOx1 nCoV-19, a fadiga foi reportada em 340 (70%) dos participantes) sem paracetamol e 40 (71%) com paracetamol e no grupo MenACWY, por 227 (48%) sem paracetamol e 26 (46%) com paracetamol. Dor de cabeça foi reportada no grupo ChAdOx1 nCoV-19 por 331 (68%) participantes sem paracetamol e 34 (61%) com paracetamol e no grupo MenACWY, por 195 (41%) voluntários sem paracetamol e 21 (37%) com paracetamol. Não houve eventos adversos graves relacionados ao ChAdOx1 nCoV-19. No grupo ChAdOx1 nCoV-19, os anticorpos contra a proteína de Sars-CoV-2 atingiram o pico no dia 28 (n = 127) e permaneceram elevados no dia 56 (n = 43) nos participantes que receberam apenas uma dose; e aumentou no dia 56, nos dez participantes que receberam uma dose de reforço. Para os autores, a ChAdOx1 nCoV-19 mostrou um perfil de segurança aceitável, sendo que o reforço imunológico aumentou as respostas de anticorpos. Esses resultados preliminares apoiam a avaliação dessa vacina em um estudo de fase III que está em andamento.

Em 20/10/2020, foi disponibilizado em formato de *preprint*⁵⁸ um manuscrito com resultados de um estudo da Universidade de Bristol em colaboração com a Universidade de Oxford, no qual usaram novas técnicas para validar se a vacina segue com precisão as instruções genéticas programadas, garantindo forte resposta imunológica. Foi observado de forma direta e abrangente o repertório proteômico (conjunto de proteínas expressas) e transcriptômico (total de

| | |
|----------------------------------|--|
| | <p>transcrições realizadas na célula) carregado por um adenovírus não replicante. A partir desse estudo foi possível observar se o processo de cópia do antígeno foi realizado de maneira correta e precisa dentro de uma célula hospedeira, o adenovírus. Esse conhecimento proporcionou validar o que ocorre quando a vacina entra na célula humana, bem como a formação com precisão de muitas cópias da proteína spike do Sars-CoV-2. Portanto, de forma geral, o repertório transcriptômico e proteômico da vacina ChAdOx1 nCoV-19 se apresentou como o esperado, produzindo forte resposta imunológica. Em 18/11/2020 foi publicado um artigo, no periódico <i>The Lancet</i>, com os resultados preliminares do ensaio clínico de fase II/III, randomizado, controlado, simples-cego, para avaliar a segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19, tendo como grupo controle a vacina conjugada meningocócica (MenACWY). Os participantes foram divididos nos seguintes grupos: 18–55 anos, 56–69 anos e 70 anos ou mais. Dessa forma, 560 participantes foram inscritos: 160 com idades entre 18–55 anos (100 designados para ChAdOx1 nCoV-19, 60 designados para MenACWY), 160 com idade entre 56-69 anos (120 designados para ChAdOx1 nCoV-19: 40 atribuídos a MenACWY) e 240 com 70 anos ou mais (200 atribuídos a ChAdOx1 nCoV-19: 40 atribuídos a MenACWY). Reações locais e sistêmicas foram mais comuns em participantes que receberam ChAdOx1 nCoV-19 do que naqueles os que receberam MenACWY, sendo principalmente dor no local da injeção, sensação de febre, dores musculares, dor de cabeça. Esses eventos foram menos comuns em adultos mais velhos (com idade ≥ 56 anos) do que adultos mais jovens. Naqueles que receberam duas doses padrão de ChAdOx1 nCoV-19, após a vacinação primária, as reações locais foram relatadas em 88% participantes no grupo de 18-55 anos, 73% no grupo de 56-69 anos grupo e em 61% no grupo de 70 anos ou mais. As reações sistêmicas foram relatadas em 86% participantes no grupo de 18-55 anos, 77% no grupo de 56-69 anos e 65% no grupo de 70 anos ou mais. Em relação a imunogenicidade, os autores informam que em participantes que receberam duas doses de vacina, as respostas medianas de anticorpos IgG, 28 dias após a dose de reforço, foram semelhantes nos três grupos. Aos 14 dias após a dose de reforço, 208 (> 99%) dos 209 participantes com reforço apresentaram respostas de anticorpos neutralizantes. Ademais, houve resposta pelas células T, que atingiram o pico no dia 14 após uma única dose padrão de ChAdOx1 nCoV-19. Os resultados apresentados sugerem um perfil de segurança da vacina ChAdOx1 nCoV-19 em adultos idosos e com perfil de imunogenicidade semelhante em todos os grupos, após uma dose de reforço⁵⁹.</p> |
| <p>Outras informações</p> | <p>Em 28/05/2020, a AstraZeneca assume a responsabilidade global pela fabricação, desenvolvimento e distribuição da vacina AZD1222 com um contrato inicial de fornecimento comercial por meio de acordo com a Oxford Biomedica. A Oxford Biomedica e o <i>Vaccines Manufacturing and Innovation Centre</i> (VMIC) são membros originais do consórcio da Universidade de Oxford focados na ampliação da capacidade de produção da vacina candidata⁶⁰.</p> |

Em 13/06/2020, a AstraZeneca informa que a sua capacidade atual de fabricação é de dois bilhões de doses⁶¹.

Em 15/06/2020, a Catalent Biologics anuncia o fornecimento de serviços de enchimento dos frascos e embalagens, para a vacina candidata da AstraZeneca, em suas instalações na Itália⁶².

Em 16/06/2020, a Cobra Biologics anuncia acordo com a AstraZeneca para aumentar a capacidade de fabricação em grande escala da vacina AZD1222⁶³.

Em 26/06/2020, a cientista-chefe da OMS⁶⁴ afirma em coletiva de imprensa que, em termos de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D), a vacina de Oxford é a vacina mais avançada globalmente.

Em 27/06/2020, o Ministério da Saúde realiza coletiva de imprensa e anuncia⁶⁵ as tratativas para acordo de cooperação tecnológica para viabilização do acesso do Brasil à vacina da Universidade de Oxford/AstraZeneca.

A AstraZeneca fechou acordo para fornecimento de 300 milhões de vacinas para os Estados Unidos por US\$ 1,2 bilhão, e de até 30 milhões de doses para o Reino Unido por 65,5 milhões de libras (US\$ 86,5 milhões)⁶⁶.

Em julho de 2020, a AstraZeneca assina um contrato de licenciamento com a farmacêutica russa *R-Pharm* para produzir e distribuir doses de sua vacina para os mercados da Comunidade Europeia⁶⁷.

Em 06/08/2020, a Argentina e o México firmam acordo para a produção de 250 milhões de doses da vacina para a América Latina. O laboratório argentino *mAbxience*, do grupo *Insud*, fabricará a substância ativa da vacina e o laboratório mexicano *Liomont* concluirá o processo de acabamento e embalagem. O governo argentino encomendou 22 milhões de doses da vacina, com custo estimado entre 3 e 4 dólares por dose - investimento de US\$ 66 a 88 milhões⁶⁸.

Em 06/08/2020, é firmado um acordo com a empresa chinesa *Shenzhen Kangtai Biological Products* para produção da vacina na Ásia⁶⁹.

Em 06/08/2020 o governo brasileiro publica a Medida Provisória nº 994/2020, que abre crédito extraordinário de R\$ 1,9 bilhão para o Ministério da Saúde, com objetivo de garantir ações necessárias à produção e disponibilização de possível vacina segura e eficaz na imunização da população brasileira contra a Covid-19, viabilizando recursos para Encomenda Tecnológica (Etec) entre Fiocruz e AstraZeneca⁷⁰.

Em 14/08/2020, a Comissão Europeia (CE) fecha acordo com a AstraZeneca para a compra de 300 milhões de doses da vacina, com opção de compra de mais 100 milhões, em nome dos Estados-Membros da União Europeia⁷¹.

Em 08/09/2020, é assinado no Brasil o contrato de Encomenda Tecnológica entre a Fiocruz/Bio-Manguinhos e AstraZeneca, por meio do qual Bio-Manguinhos terá acesso a 100,4 milhões de doses do Ingrediente Farmacêutico Ativo (IFA) para o processamento final e controle de qualidade da vacina, além da transferência total da tecnologia para Fiocruz^{72,73}.

Em 06/09/2020, é anunciado acordo com a empresa *Commonwealth Serum Laboratories* (CSL) para a produção de, aproximadamente, 30 milhões de doses da vacina, para a Austrália a partir do início de 2021⁷⁴.

| | |
|--|---|
| | <p>Em 29/09/2020, o <i>Serum Institute of India</i> (SII), a Gavi e a Fundação Bill & Melinda Gates, firmam uma colaboração para acelerar a fabricação e entrega de até 100 milhões de doses de vacinas Covid-19 para a Índia e países de baixa e média renda (LMICs) como parte do Gavi COVAX AMC, um mecanismo dentro do COVAX <i>Facility</i>. O financiamento ajudará a acelerar a fabricação pelo SII das vacinas candidatas da AstraZeneca e Novavax, quando ambas obtiverem o licenciamento completo e a pré-qualificação da OMS⁷⁵.</p> <p>A agência regulatória da Europa (EMA) divulga em 01/10/2020 que iniciou o processo de revisão contínua da vacina da Universidade de Oxford/AstraZeneca⁷⁶. Nessa mesma data, a ANVISA informa que recebeu a primeira submissão contínua desta vacina para registro no Brasil⁷⁷.</p> <p>Em 29/09/2020, Fiocruz tornou público o contrato de Etec com AstraZeneca⁷³. A produção de 100,4 milhões de doses da vacina será destinada ao SUS por meio do Programa Nacional de Imunização (PNI), do Ministério da Saúde. O valor calculado de cada dose da vacina foi US\$3,16 dólares, que inclui a transferência da tecnologia para a produção da vacina a partir de 2021 na Fiocruz/Bio-Manguinhos⁷⁸.</p> <p>Em 17/10/2020, a Anvisa informa que a visita de inspeção à <i>Wuxi Biologics</i>, em Wuxi/China, está prevista para ocorrer no período de 7 a 11 de dezembro. A visita de inspeção tem como objetivo verificar o cumprimento das boas práticas de fabricação nas instalações da empresa Wuxi Biologics Co. (produtora dos insumos utilizados pela Fiocruz Bio-Manguinhos/vacina da AstraZeneca). Reitera-se que a certificação das boas práticas de fabricação se configura em requisito indispensável para o eventual registro das vacinas contra Covid-19 que utilizam insumos produzidos nessas instalações⁷⁹.</p> <p>Em 23/11/2020, a AstraZeneca informa que a vacina pode ser facilmente armazenada em temperatura de 2 a 8°C e que possui acordos internacionais para o fornecimento de três bilhões de doses da vacina, que será fabricada em mais de 10 países^{53,80}.</p> <p>Em 24/11/2020, Fiocruz divulga expectativa de capacidade de produção de 210,4 milhões de doses da vacina em 2021, com valor por dose entre US\$ 3 e US\$ 4 dólares⁸¹.</p> <p><u>Participação em iniciativas globais de fomento e acesso:</u> Esta vacina faz parte do portfólio da iniciativa COVAX <i>Facility</i> e também é uma das vacinas contempladas pelo “<i>Operation Warp Speed</i>” (OWS).</p> |
|--|---|

| | |
|---------------------------------------|--|
| 2 | <u>Sinovac</u> |
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | Sinovac Biotech Ltd., Dynavax Technologies, Instituto Butantan |
| País | China |
| Nome da vacina | CoronaVac/PiCoVacc |
| Plataforma tecnológica | Vírus inativado |
| Fase de desenvolvimento | Fase III |

| | | | | |
|---------------------------------------|--|-----------|-----------|---------|
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04617483 | Fase III | China | 2 doses |
| | NCT04456595 | Fase III | Brasil | 2 doses |
| | NCT04508075 INA-WXFM0YX | Fase III | Indonésia | 2 doses |
| | NCT04582344 | Fase III | Turquia | 2 doses |
| | NCT04551547 | Fase I/II | China | 2 doses |
| | NCT04352608 | Fase I/II | China | 2 doses |
| | NCT04383574 | Fase I/II | China | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>Os ensaios clínicos de fase III, registrados sob os códigos NCT04508075 e INA-WXFM0YX, caracterizam-se como duplo-cego, randomizado e controlado por placebo para avaliar eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina Covid-19 (inativada) adsorvida, administrada por via intramuscular em esquema de 2 doses (dia 0 e 14), em adultos com 18 a 59 anos de idade. O recrutamento iniciou em 10/08/2020, com amostra estimada de 1.620 voluntários na Indonésia.</p> <p>O estudo de fase III, registrado sob número NCT04582344, refere-se a ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina experimental inativada, administrada por via intramuscular em esquema de 2 doses (14 dias de intervalo entre as doses), em adultos com 18 a 59 anos de idade. O recrutamento iniciou em 14/09/2020, com amostra estimada de 13.000 voluntários na Turquia.</p> <p>Os estudos de fase I/II, registrados sob os códigos NCT04551547, NCT04352608 e NCT04383574, caracterizam-se como ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com o objetivo de avaliar segurança e imunogenicidade da vacina experimental inativada, administrada por via intramuscular em esquema de 2 doses (28 dias de intervalo e entre as doses). As populações dos estudos são crianças com idade de 3 a 17 anos (NCT04551547), adultos de 18 a 59 anos de idade (NCT04352608) e maiores de 60 anos (NCT04383574). Os recrutamentos iniciaram em 28/09/2020, 16/04/2020 e 22/05/2020, respectivamente, com amostras estimadas de 552, 744 e 422 voluntários na China.</p> <p>O estudo de fase III, registrado sob o código NCT04617483, caracteriza-se como um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, para avaliar a não inferioridade da vacina inativada SARS-CoV-2, em escala comercial, em relação à produzida em escala piloto em adultos de 26-45 anos, administrada por via intramuscular em esquema de 2 doses (14 dias de intervalo entre as doses). O recrutamento iniciou em 31/10/2020 na China, com amostra estimada de 1.040 participantes.</p> <p><u>No Brasil:</u></p> <p>O estudo de fase III, registrado sob o código NCT04456595, caracteriza-se como ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a eficácia e segurança da vacina Covid-19 (inativada) adsorvida, administrada por via intramuscular em esquema de 2 doses (dia 0 e 14), em profissionais de saúde e adultos maiores de 18 anos de idade. O recrutamento teve data de início em 21/07/2020 e prevê a participação de 13.060 voluntários. O estudo é coordenado pelo Centro de Pesquisas Clínicas do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sendo realizado, ao todo, em 16 centros de pesquisas de oito Unidades da Federação: São</p> | | | |

| | |
|---------------------------|--|
| | <p>Paulo, Distrito Federal, Rio de Janeiro, Minas Gerais, Rio Grande do Sul, Paraná, Mato Grosso e Mato Grosso do Sul.</p> <p><u>Outras informações:</u></p> <p>Em 09/09/2020, a Sinovac, a partir de comunicado de <i>press release</i>, divulga que os resultados preliminares dos ensaios clínicos de fase I/II, que incluíram 421 voluntários saudáveis com 60-89 anos na China, apresentam que 98% deles desenvolveram anticorpos contra o vírus após a imunização, nenhum evento adverso foi reportado e a vacina mostrou tolerada nas doses baixa, média e alta⁸².</p> <p>Em 19/10/2020, o Instituto Butantan, informa em <i>press release</i> que os primeiros resultados dos estudos clínicos com voluntários com 18-59 anos no Brasil mostram que 35% dos participantes tiveram reações adversas leves após a aplicação e que não houve registro de eventos adversos graves⁸³. O Instituto divulga a previsão de realizar outros estudos, com idosos maiores de 60 anos, gestantes no terceiro trimestre da gestação e crianças na faixa etária de 3-17 anos⁸³.</p> <p>Em 09/11/2020, o Instituto Butantan informa que mais de 10 mil pessoas já receberam ao menos uma das duas doses da vacina ou placebo⁸⁴.</p> |
| <p>Publicações</p> | <p>Em 19/04/2020, foi disponibilizado em formato de <i>preprint</i>⁸⁵ um manuscrito com resultados do estudo pré-clínico cujos achados demonstraram que a imunização com duas doses diferentes (3 µg ou 6 µg por dose) forneceu proteção parcial ou completa em macacos contra o desafio com Sars-CoV-2, respectivamente, sem qualquer aumento da infecção dependente de anticorpos. A avaliação sistemática de PiCoVacc por meio do monitoramento de sinais clínicos, índice hematológico, bioquímico e análise histopatológica em macacos sugere que ela seja segura. Os resultados deste manuscrito foram publicados em 03/07/2020 em formato de artigo científico no periódico <i>Science</i>⁸⁶.</p> <p>Em 10/08/2020, foi disponibilizado em formato de <i>preprint</i>⁸⁷ um manuscrito com resultados de um ensaio clínico de fase II, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Os autores avaliaram a dose ideal, imunogenicidade e segurança da vacina de Sars-CoV-2 inativada, denominada CoronaVac (inicialmente designada por PiCoVacc). Um total de 600 adultos saudáveis com idades entre 18-59 anos foram divididos aleatoriamente em 3 grupos em uma proporção de 2:2:1 para receber duas injeções da vacina experimental em dois níveis de dose com intervalo de 14 ou 28 dias entre as doses. CoronaVac foi bem tolerada e não foram observadas preocupações de segurança relacionadas com a dose. No início do estudo, todos os 600 indivíduos eram soronegativos e as taxas de soroconversão aumentaram mais de 90% durante as fases posteriores do ensaio. Para indivíduos no esquema de 14 dias, o título de anticorpo médio geométrico aumentou para 34,5 (IC95%, 28,5-41,8) e 27,6 (IC95%, 22,7-33,5) no grupo de 6 µg e 3 µg, respectivamente, e permaneceu estável após 28 dias da segunda injeção. Os títulos de anticorpos neutralizantes para indivíduos no esquema de 28 dias aumentaram significativamente 28 dias após a segunda injeção, quando comparados aos dos indivíduos no esquema de 14 dias, dentro de cada grupo de dosagem. Tendências quase semelhantes às observadas para o anticorpo neutralizante foram identificadas durante a avaliação do nível de IgG. Além disso, os títulos de anticorpos neutralizantes diminuíram significativamente com o aumento da idade dos pacientes. Indivíduos mais jovens tendem a ter um nível mais alto de títulos de anticorpos</p> |

| | |
|----------------------------------|---|
| | <p>neutralizantes. Os autores concluem que a segurança e a imunogenicidade da CoronaVac foram demonstradas neste ensaio clínico de fase II, o que apoia a condução do estudo de fase III.</p> <p>Em 17/11/2020 foi publicado um artigo, no periódico <i>The Lancet</i>, com resultados dos estudos clínicos de fase I/II, realizados na China, duplo cego, randomizados e controlados por placebo cujo objetivo foi avaliar a segurança e imunogenicidade da vacina CoronaVac em adultos (18-59 anos) saudáveis. Para isso, 144 participantes foram inscritos no ensaio de fase I e 600 participantes foram inscritos no ensaio de fase II. Na fase I foi realizado um escalonamento, com randomização 1:1 em dois esquemas de vacinação: dias 0 e 14 (n=72) e 0 e 28 (n=72). Dentro de cada esquema, os primeiros 36 participantes foram designados para o bloco 1 (CoronaVac de baixa dose, 3 µg), então outros 36 foram atribuídos ao bloco 2 (Coronavc de alta dose, 6 µg), sendo randomizados 2:1 para receber duas doses da vacina ou do placebo. Os resultados apresentados foram que a incidência de reações adversas para o esquema 0 e 14 dias foi de 7 dos 24 participantes (29%) no grupo de 3 µg, 9 de 24 (38%) grupo de 6 µg e 2 de 24 (8 %) no grupo do placebo e para o esquema 0 e 28 dias foi de 3 de 24 (13%) no grupo de 3 µg, 4 de 24 (17%) no grupo de 6 µg e 3 de 23 (13%) no grupo placebo. A produção de anticorpos neutralizantes no dia 14 após o esquema de vacinação 0 e 14 dias foi observada em 11 (46%) dos 24 participantes no grupo de 3 µg, 12 de 24 (50%) no grupo de 6 µg e nenhum (0%) no grupo placebo; ao passo que no dia 28 após o esquema de vacinação dos dias 0 e 28, a soroconversão foi observada em 20 (83%) de 24 no grupo de 3 µg, 19 (79%) de 24 no grupo de 6 µg e um (4%) de 24 no grupo placebo. No ensaio de fase II, os participantes foram inicialmente alocados (1:1) nos esquemas 0 e 14 dias e 0 e 28 e em cada um desses esquemas, designados aleatoriamente (2:2:1) para receber duas doses (3 µg ou 6 µg) de CoronaVac ou placebo. Foi reportado que a incidência de reações adversas para o grupo 0 e 14 foi de 40 (33%) dos 120 participantes no grupo de 3 µg, 42 (35%) de 120 no grupo de 6 µg e 13 (22 %) de 60 no grupo de placebo e para esquema 0 e 28 foi de 23 (19%) de 120 no grupo de 3 µg, 23 (19%) de 120 no grupo de 6 µg e 11 (18%) de 60 para o grupo placebo. A produção de anticorpos neutralizantes foi observada em 109 (92%) de 118 participantes no grupo de 3 µg, 117 (98%) de 119 no grupo de 6 µg e dois (3%) de 60 no grupo de placebo no dia 14 após o esquema 0 e 14; enquanto no dia 28 após o cronograma dos dias 0 e 28, a soroconversão foi observada em 114 (97%) de 117 no grupo de 3 µg, 118 (100%) de 118 no grupo de 6 µg e nenhuma (0%) de 59 no grupo do placebo. Dessa maneira, os autores concluem que, levando em consideração a segurança, imunogenicidade e capacidade de produção, a dose de 3 µg de CoronaVac é a dose sugerida para avaliação de eficácia em estudos futuros de fase III⁸⁸.</p> |
| <p>Outras informações</p> | <p>Em 11/06/2020, o Governo do Estado de São Paulo anuncia a parceria com a Sinovac, com a finalidade de desenvolvimento tecnológico e realização de estudo clínico de fase III no Brasil. Cerca de 9.000 voluntários no Brasil devem participar do estudo. De acordo com o anúncio do Instituto Butantan⁸⁹, caso haja resultados positivos, há a expectativa da vacina estar disponível no primeiro semestre de 2021.</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>Em 21/08/2020, a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e a iniciativa do Itaú Unibanco 'Todos pela Saúde', firmam parceria com o Instituto Butantan por meio da qual destinarão R\$ 82,5 milhões ao desenvolvimento dos ensaios clínicos de fase III da vacina Coronavac, e para a adequação de uma fábrica de produção da vacina e de processamento final de imunobiológicos⁹⁰.</p> <p>Em 09/09/2020, o diretor do Instituto Butantan informa que a previsão é ter 46 milhões de doses disponíveis para oferecer ao Ministério da Saúde em dezembro de 2020⁹¹.</p> <p>Em 30/09/2020, o Instituto Butantan e a Sinovac <i>Life Science</i> assinam contrato que prevê o fornecimento de 60 milhões de doses da vacina Coronavac. A previsão é que 46 milhões sejam disponibilizadas até dezembro de 2020 e outras 14 milhões até fevereiro de 2021. Desse montante, 6 milhões virão prontas da China e o restante das doses terá o processamento finalizado no Butantan. O documento contempla ainda a transferência de tecnologia da vacina, que deverá ser produzida integralmente no Instituto Butantan a partir de 2021⁹².</p> <p>Em 09/11/2020, o Governo do Estado de São Paulo anuncia o início das obras da fábrica que produzirá a vacina CoronaVac no Brasil. A nova fábrica do Butantan terá cerca de 10 mil m² e, além de produzir as doses da vacina contra a Covid-19, poderá produzir outros imunizantes fabricados no Instituto Butantan. A previsão de conclusão das obras é de até 10 meses, com um custo de R\$ 160 milhões. Já foram arrecadados até o momento R\$ 130 milhões com doações de 24 empresas dos mais diversos setores da economia. A capacidade anual de produção da nova fábrica será de 100 milhões de doses⁸⁴.</p> <p>Em 17/10/2020, a Anvisa informa que no período de 30 de novembro a 4 de dezembro ocorrerá visita de inspeção à fábrica da Sinovac, em Pequim/China, para certificação das boas práticas de fabricação, requisito indispensável para o eventual registro da vacina que utiliza insumos produzidos nessas instalações⁷⁹.</p> |
|--|--|

| | | | | |
|---------------------------------------|--|----------|----------------|---------|
| 3 | <u>Moderna</u> | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Moderna, Inc., National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), Lonza Group, Catalent Inc., <i>Biomedical Advanced Research and Development Authority</i> (BARDA), Medidata Solutions, Takeda Pharmaceutical Co. | | | |
| País | Estados Unidos | | | |
| Nome da vacina | mRNA-1273 | | | |
| Plataforma tecnológica | Ácido Nucleico (RNA) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase III | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04470427 | Fase III | Estados Unidos | 2 doses |
| | NCT04405076 | Fase IIa | Estados Unidos | 2 doses |
| | NCT04283461 | Fase I | Estados Unidos | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase III, registrado sob o código NCT04470427, caracteriza-se por ser ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, com o objetivo de avaliar eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina de mRNA, administrada por via intramuscular em esquema de 2 doses (dia 0 e 28), | | | |

| | |
|---------------------------|---|
| | <p>na população saudável com idade acima de 18 anos de idade. O estudo iniciou o recrutamento de 30.000 voluntários nos Estados Unidos em 27/07/2020 e o término em 22/10/2020.</p> <p>O estudo fase IIa, registrado sob o código NCT04405076, caracteriza-se por ser ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, com determinação de dose para avaliar segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina de mRNA, administrada por via intramuscular em esquema de 2 doses (dia 0 e 28), na população saudável com idade acima de 18 anos de idade. O estudo iniciou o recrutamento em 29/05/2020, com amostra estimada de 600 voluntários nos Estados Unidos.</p> <p>O estudo fase I, registrado sob o código NCT04283461, caracteriza-se por ser ensaio aberto para avaliar segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina de mRNA, administrada por via intramuscular em esquema de 2 doses (dia 0 e 28), na população saudável com idade acima de 18 anos de idade. O estudo iniciou o recrutamento em 16/03/2020, com amostra estimada de 120 voluntários nos Estados Unidos.</p> <p><u>Outras informações:</u></p> <p>Em 18/09/2020, disponibiliza o protocolo do estudo de fase III para acesso público por meio da página da empresa na internet ⁹³.</p> |
| <p>Publicações</p> | <p>Em 11/06/2020 foi disponibilizado em formato <i>preprint</i>⁹⁴ um manuscrito com os resultados de um estudo pré-clínico. Neste estudo, a candidata à vacina foi capaz de induzir respostas potentes de anticorpos neutralizantes e de células T CD8+, bem como protegeu contra a infecção por Sars-CoV-2 nos pulmões e no nariz de ratos sem evidência de imunopatologia.</p> <p>Em 14/07/2020, os resultados preliminares de fase I foram publicados⁹⁵ no periódico <i>The New England Journal of Medicine</i>. Neste estudo houve escalonamento de doses para avaliar a segurança e imunogenicidade da vacina mRNA-1273. Foram incluídos 45 adultos saudáveis com idade entre 18 e 55 anos. A vacina foi administrada no músculo deltoide nos dias 1 e 29 em três esquemas de doses (25 µg, 100 µg ou 250 µg) com 15 participantes. As visitas de acompanhamento foram agendadas para 7 e 14 dias após cada vacinação; e nos dias 57, 119, 209 e 394. Após a primeira vacinação, os eventos adversos sistêmicos, todos de gravidade leve ou moderada, foram relatados por 33% no grupo de 25 µg, 67% no grupo de 100 µg e 53% no de 250 µg. Os eventos adversos sistêmicos foram mais comuns após a segunda vacinação e ocorreram em 54% no grupo de 25 µg, em todos os participantes no 100 µg e de 250 µg. Neste último grupo, 3 participantes (21%) relataram um ou mais eventos graves. Os eventos adversos locais foram quase todos leves ou moderados. Nas duas doses, os eventos adversos sistêmicos e locais foram fadiga, calafrios, dor de cabeça, mialgia e dor no local da injeção. Após a primeira vacinação, as respostas de anticorpos foram mais altas nos grupos com doses mais altas. Após a segunda vacinação, os títulos aumentaram, mensurados no dia 57. A soroconversão foi rápida para a ligação de anticorpos, ocorrendo dentro de duas semanas após a primeira vacinação, mas a atividade neutralizadora de pseudovírus foi baixa antes da segunda vacinação, o que apoia a necessidade de um esquema vacinal de duas doses. Dos três tipos de doses avaliadas, a dose</p> |

de 100 µg provocou altas respostas de neutralização e respostas de células T CD4+ na produção de Th1, juntamente com um perfil de reatogenicidade mais favorável do que o da dose mais alta. Para os autores, os achados de segurança e imunogenicidade apoiam o avanço da vacina mRNA-1273 para ensaios clínicos em estágio posterior.

Em 28/07/2020, os resultados do ensaio pré-clínico em modelo animal de primatas não humanos foram publicados no periódico *The New England Journal of Medicine* (NEJM)⁹⁶. O objetivo foi avaliar o efeito da vacina candidata mRNA-1273 quanto à replicação viral do Sars-CoV-2 em primatas não humanos. Vinte e quatro macacos rhesus foram divididos em três grupos: vacina 10ug; 100ug e placebo. Todos os animais foram vacinados por via intramuscular na semana 0 e na semana 4. Após as duas vacinas, os animais apresentaram aumento (dose dependente) da ligação de IgG à proteína S-2P do vírus. Da mesma forma, houve um aumento dependente da dose na atividade neutralizante, em que os animais vacinados com 10 µg apresentaram uma concentração de diluição inibidora de 63 em 4 semanas após a primeira vacina e aumentou para 103 em 4 semanas após a segunda vacinação. Nos animais que receberam a dose de 100 µg, os valores de títulos médios geométricos (GMT) de anticorpos foram de 305 com 4 semanas após a primeira dose e 1862 após a segunda vacinação. Para avaliar a eficácia protetora da mRNA-1273, todos os animais foram desafiados pela via intratraqueal e intranasal com doses infecciosas de Sars-CoV-2 administradas 4 semanas após a segunda vacinação. Dois dias após o desafio, apenas 1/8 animal em cada grupo de dose possuía RNA subgenômico detectável, em comparação com 8/8 animais no grupo controle. No dia 2, nenhum dos 8 animais no grupo de doses de 100 µg possuía RNA subgenômico detectável em amostras de *swab* nasal, em comparação com 5/8 animais no grupo de dose de 10 µg e 6/8 animais no grupo controle. Os resultados apresentados fornecem dados sobre a imunogenicidade da vacina mRNA-1273 e a proteção das vias aéreas superiores e inferiores em primatas não humanos.

Em 29/09/2020, os dados preliminares de segurança e de imunogenicidade da vacina mRNA-1273 foram publicados no periódico *The New England Journal of Medicine*⁹⁷. Trata-se de um ensaio clínico de fase I, aberto, com escalonamento de dose. Este ensaio clínico foi realizado, inicialmente, com participantes com idades entre 18 e 55 anos e foram avaliadas doses de 25 µg, 100 µg e 250 µg da vacina mRNA-1273. Posteriormente, o estudo foi expandido para permitir a inclusão de 40 novos participantes com 56 anos de idade ou mais. Em seguida, estes idosos foram estratificados em 2 grupos, de acordo com a idade (56 a 70 anos, ou ≥ 71 anos), e designados sequencialmente para receber duas doses de 25 µg ou de 100 µg de vacina, administrada com 28 dias de intervalo. Como resultados, os autores informaram que os eventos adversos observados foram predominantemente leves ou moderados em relação à gravidade, e mais frequentemente incluíram fadiga, calafrios, dor de cabeça, mialgia e dor no local da injeção. Esses eventos adversos foram dependentes da dose e mais comuns após a segunda imunização. Em relação à imunogenicidade, foi informado que as respostas de ligação do anticorpo aumentaram rapidamente após a

| | |
|----------------------------------|---|
| | <p>primeira imunização. No dia 57, entre os participantes que receberam a dose de 25 µg, o título médio geométrico do anti-S-2P foi de 323.945 entre aqueles com idades entre 56 e 70 anos, e de 1.128.391 entre aqueles com 71 anos de idade ou mais; entre os participantes que receberam a dose de 100 µg, o GMT nos dois subgrupos de idade foi de 1.183.066 e 3.638.522, respectivamente. Após a segunda imunização, a atividade neutralizante do soro foi detectada em todos os participantes por vários métodos analíticos. As respostas dos anticorpos de ligação e neutralização pareceram ser semelhantes às previamente relatadas entre os receptores da vacina entre as idades de 18 e 55 anos, e estavam acima da mediana de um painel de controles, de soro de pacientes convalescentes. A vacina desencadeou uma forte resposta de citocinas, envolvendo células T CD4+ do tipo Th1. Como conclusão, os autores informaram que, neste pequeno estudo envolvendo adultos mais idosos, os eventos adversos associados à vacina mRNA-1273 foram principalmente leves ou moderados. A dose de 100 µg induziu títulos de anticorpos neutralizantes e de ligação mais altos do que a dose de 25 µg, o que apoia o uso da dose de 100 µg da vacina em um ensaio clínico de fase III.</p> |
| <p>Outras informações</p> | <p>Em 01/05/2020, a empresa anuncia que está ampliando a sua capacidade e a colaboração estratégica com a multinacional suíça Lonza, com o objetivo de fabricar até 1 bilhão de doses⁹⁸.</p> <p>Em 25/06/2020⁹⁹, a empresa fecha acordo com a <i>Catalent</i> para uma colaboração no envase do produto. Como parte do acordo, a <i>Catalent</i> fornecerá capacidade de preenchimento e embalagem de frascos, além de recursos humanos para viabilizar operações de fabricação sem interrupções (24 horas por dia nos sete dias da semana), visando apoiar a produção de 100 milhões de doses iniciais destinadas a abastecer o mercado americano a partir do terceiro trimestre de 2020. A empresa negocia com a Comissão Europeia o fornecimento de até 160 milhões de doses da vacina¹⁰⁰.</p> <p>Em 13/10/2020, a empresa anuncia o início do processo de submissão contínua de documentos para avaliação da agência regulatória canadense para a vacina mRNA-127¹⁰¹.</p> <p>Em 14/10/2020, a empresa recebe confirmação de elegibilidade para apresentação de pedido de registro à Agência Europeia de Medicamentos (EMA) para sua vacina¹⁰².</p> <p>Em 26/10/2020, a empresa anuncia que celebrou acordo com o Ministério da Saúde Pública do Catar para fornecer a vacina¹⁰³.</p> <p>Em 27/10/2020, a empresa anuncia que a Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde (MHRA), no Reino Unido, iniciou o processo de revisão contínua da mRNA-1273, como parte do processo de registro sanitário da vacina¹⁰⁴.</p> <p>Em 29/10/2020, a empresa anuncia que acordo com o Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-Estar do Japão (MHLW) e a Takeda Pharmaceutical Co. para compra e distribuição de 50 milhões de doses da vacina, sujeito às aprovações regulatórias necessárias. Objetiva-se garantir acesso a partir do primeiro semestre de 2021¹⁰⁵.</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>Em 11/11/2020, a empresa anuncia que concluiu o acúmulo de casos para a primeira análise preliminar de seu estudo de Fase III, e serão apresentados ao Conselho de Monitoramento de Segurança de Dados (DSMB) independente para análise e recomendação. O ensaio de Fase III randomizado possui como desfecho primário a prevenção da Covid-19 sintomática. Desfechos secundários incluem a prevenção da Covid-19 grave e a prevenção da infecção por SARS-CoV-2. O estudo avalia as pessoas com maior risco de Covid-19 grave e incluiu mais de 7.000 americanos com mais de 65 anos. Também foram incluídos mais de 5.000 americanos menores de idade de 65, que possuem doenças crônicas como diabetes, obesidade grave e doença cardíaca. Esses grupos de alto risco médico representam 42% do total de participantes no estudo de fase 3. O estudo também incluiu mais de 6.000 participantes que se identificam como hispânicos ou latino-americanos e mais de 3.000 participantes que se identificam como negros ou afro-americanos¹⁰⁶.</p> <p>Em 13/11/2020, a empresa anuncia que iniciou a submissão contínua de documentos à Swissmedic, autoridade regulatória na Suíça, como parte do processo de avaliação para obter o registro sanitário da vacina¹⁰⁷.</p> <p>Em 16/11/2020, a empresa anuncia o resultado da primeira análise provisória com 95 casos confirmados de Covid-19, chegando-se a uma eficácia de 94,5% ($p < 0,0001$)¹⁰⁸.</p> <p>Em 16/11/2020, de acordo com informações mais atuais sobre armazenamento e logística, a empresa anuncia que a vacina deve ser armazenada em condição de congelamento a -20° C por até 6 meses. Quando descongelada, a vacina permanece estável em temperatura de refrigeração (2° a 8°C) por até 30 dias. Uma vez que a vacina for retirada da refrigeração, pode ficar em temperatura ambiente por até 12 horas¹⁰⁹.</p> <p>Em 17/11/2020, a empresa anuncia que celebrou acordo com o governo do Reino Unido para fornecer a vacina a partir de março de 2021, desde que a vacina seja aprovada para uso pelas autoridades regulatórias daquele país¹¹⁰.</p> <p>Em 17/11/2020, a empresa anuncia o Comitê de Medicamentos Humanos (CHMP) da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) iniciou a revisão contínua da vacina, como parte do processo de avaliação para obter o registro sanitário¹¹¹.</p> <p><u>Participação em iniciativas globais de fomento e acesso:</u> Esta vacina faz parte do portfólio da iniciativa COVAX Facility e também é uma das vacinas contempladas pelo “Operation Warp Speed” (OWS).</p> |
|--|--|

| | |
|---|--------------------------|
| 4 | Sinopharm Wuhan |
|---|--------------------------|

| | | | | |
|---------------------------------------|--|-----------|--|---------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | China National Pharmaceutical Group Co., Ltd. (CNPGC) Sinopharm Group Co. Ltd., Wuhan Institute of Biological Products, Beijing Institute of Biological Products Co., Ltd. | | | |
| País | China | | | |
| Nome da vacina | Informação não encontrada | | | |
| Plataforma tecnológica | Vírus inativado | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase III | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04510207 ChiCTR2000034780 | Fase III | Emirados Árabes, Egito, Bahrein e Jordânia | 2 doses |
| | ChiCTR2000039000 | Fase III | Marrocos | 2 doses |
| | NCT04612972 | Fase III | Peru | 2 doses |
| | ChiCTR2000031809 ChiCTR2000032459 | Fase I/II | China | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo de fase III, registrado sob os códigos NCT04510207 e ChiCTR2000034780, caracteriza-se por ser multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo paralelo, para avaliar a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina Sars-CoV-2 inativada em população saudável com 18 anos ou mais. Esse ensaio ocorre nos Emirados Árabes, Egito, Bahrein e Jordânia, e testará duas vacinas, uma produzida por Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm (vacina BBIBP-CorV), e outra (ainda sem nome) produzida pelo Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm. Ambas as vacinas têm esquema de administração de 2 doses. O estudo teve início em 16/07/2020, com amostra estimada de 45.000 voluntários.</p> <p>O estudo fase III, registrado sob o código ChiCTR2000039000, caracteriza-se por ser ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, para avaliar imunogenicidade e segurança da vacina, administrada em 2 doses por via intramuscular, em adultos acima de 18 anos de idade. O estudo iniciou o recrutamento em 02/09/2020, com amostra estimada de 600 voluntários no Marrocos.</p> <p>O estudo de fase III, registrado sob o código NCT04612972, caracteriza-se por ser um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, que tem como objetivo avaliar a eficácia protetiva, a segurança e a imunogenicidade da vacina de vírus inativada baseada em Vero Cells, produzida em Wuhan, administrada em 2 doses, por via intramuscular, em adultos com 18 a 60 anos de idade. O estudo iniciou o recrutamento em 10/09/2020, com amostra estimada de 6.000 voluntários no Peru.</p> <p>O estudo de fase I/II, registrado sob os códigos ChiCTR2000031809 e ChiCTR2000032459, refere-se a ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que objetiva avaliar segurança e imunogenicidade da vacina Sars-CoV-2 inativada, administrada em esquema de 2 doses, na população saudável da China com mais de 3 anos de idade. Os recrutamentos iniciaram em 11/04/2020 e 28/04/2020, com amostra total estimada de 2104 voluntários na China.</p> | | | |
| Publicações | Em 13/08/2020 foi publicado um artigo ¹¹² , no periódico <i>Journal of the American Medical Association (JAMA)</i> , com resultados preliminares dos estudos clínicos de fase I e de fase II, realizados na China, duplo cego, randomizados e controlados por placebo cujo objetivo foi avaliar | | | |

| | |
|---------------------------|--|
| | <p>a segurança e imunogenicidade de uma vacina experimental de vírus inteiro inativado em três doses. No ensaio de fase I, 96 participantes foram atribuídos a 1 dos 3 grupos de dose (2,5, 5 e 10 µg/dose) e um grupo de hidróxido de alumínio (alúmen) como placebo (n = 24 em cada grupo), e recebeu 3 injeções intramusculares nos dias 0, 28 e 56. No ensaio de fase II, 224 adultos foram randomizados para receber 5 µg/dose em 2 grupos (injeções nos dias 0 e 14 [n = 84], e dose única de alúmen [n = 28] e duas doses (dias 0 e 21) [n = 84]). Dos 320 pacientes das fases I e II, que foram randomizados (idade média, 42,8 anos; 200 mulheres [62,5%]), todos completaram o ensaio até 28 dias após a vacinação de todo o curso. No ensaio de fase I, as reações adversas de 7 dias ocorreram em 3 (12,5%), 5 (20,8%), 4 (16,7%) e 6 (25,0%) pacientes nos grupos alúmen, dose baixa, dose média e dose alta, respectivamente. No ensaio de fase II, as reações adversas de 7 dias ocorreram em 5 (6,0%) e 4 (14,3%) pacientes que receberam injeções nos dias 0 e 14 para vacina e alúmen, e 16 (19,0%) e 5 (17,9%) pacientes que receberam injeções nos dias 0 e 21 para vacina e alúmen, respectivamente. A reação adversa mais comum foi dor no local da injeção, seguida de febre (leve e autolimitada). Não foram observadas reações adversas graves. No ensaio de fase I, os títulos de anticorpos neutralizantes nos grupos de baixa, média e alta dose no dia 14 após 3 injeções foram 316 (95% CI, 218-457), 206 (95% CI, 123-343) e 297 (95% CI, 208-424), respectivamente. No ensaio de fase II, foram 121 (95% CI, 95-154) e 247 (95% CI, 176-345) no dia 14, após 2 injeções em participantes que receberam vacina nos dias 0 e 14 e nos dias 0 e 21, respectivamente. Não houve respostas de anticorpos detectáveis em todos os grupos controle (alúmen). Assim, os pacientes tiveram uma baixa taxa de reações adversas e demonstraram imunogenicidade até o período avaliado, porém, ressalta-se que o estudo ainda está em andamento. A eficácia e a avaliação de eventos adversos de longo prazo exigirão estudos de fase III.</p> |
| Outras informações | <p>Em 28/07/2020, o Governo do Estado do Paraná assina um acordo de cooperação técnica e científica com a estatal chinesa Sinopharm para viabilizar desenvolvimento de ensaio clínico e eventual produção da vacina contra a Covid-19 no Estado, por meio do Instituto de Tecnologia do Paraná (Tecpar)¹¹³.</p> |

| | | | | |
|---------------------------------------|--|----------|-------------------------|---------|
| 5 | <u>Sinopharm Beijing</u> | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | China National Pharmaceutical Group Co., Ltd. (CNPGC) Sinopharm Group Co. Ltd., Beijing Institute of Biological Products, Wuhan Institute of Biological Products co., LTD. | | | |
| País | China | | | |
| Nome da vacina | BBIBP-CorV | | | |
| Plataforma tecnológica | Vírus inativado | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase III | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04510207 ChiCTR2000034780 | Fase III | Emirados Árabes, Egito, | 2 doses |

| | | | | |
|--------------------------------------|--|-----------|--------------------|---------|
| | | | Bahrein e Jordânia | |
| | NCT04560881 | Fase III | Argentina | 2 doses |
| | NCT04612972 | Fase III | Peru | 2 doses |
| | ChiCTR2000032459 ChiCTR2000031809 | Fase I/II | China | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo de fase III, registrado sob os códigos NCT04510207 e ChiCTR2000034780, caracteriza-se por ser multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo paralelo, para avaliar a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina Sars-CoV-2 inativada em população saudável com 18 anos ou mais. Esse ensaio testará duas vacinas, uma produzida por Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm (vacina BBIBP-CorV), e outra (ainda sem nome) produzida pelo Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm. Ambas as vacinas têm esquema de administração de 2 doses. A partir do início do estudo, em 16/07/2020, serão recrutados 45.000 voluntários nos Emirados Árabes, Egito, Bahrein e Jordânia.</p> <p>O estudo fase III, registrado sob o código NCT04560881, caracteriza-se por ser ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, com o objetivo de avaliar eficácia, imunogenicidade e segurança da vacina inativada, administrada por via intramuscular em esquema de 2 doses (dia 0 e 21), na população saudável com idade entre 18 e 85 anos de idade. O estudo iniciou o recrutamento em 16/09/2020, com amostra estimada de 3.000 voluntários na Argentina.</p> <p>O estudo de fase III, registrado sob o código NCT04612972, caracteriza-se por ser um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, que tem como objetivo avaliar a eficácia protetiva, a segurança e a imunogenicidade da vacina de vírus inativada baseada em Vero Cells, produzida em Beijing, administrada em 2 doses por via intramuscular em adultos com 18 a 60 anos de idade. O estudo iniciou o recrutamento em 10/09/2020, com amostra estimada de 6.000 voluntários no Peru.</p> <p>O estudo de fase I/II, registrado sob os códigos ChiCTR2000031809 e ChiCTR2000032459, refere-se a ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que objetiva avaliar segurança e imunogenicidade da vacina Sars-CoV-2 inativada, administrada em esquema de 2 doses, na população saudável da China com mais de 3 anos de idade. O recrutamento de cerca de 2.104 voluntários na China iniciou em 11/04/2020 e 28/04/2020.</p> | | | |
| Publicações | <p>Em 06/06/2020, os resultados do estudo pré-clínico foram publicados no periódico <i>Cell</i>¹¹⁴. As imunizações de duas doses usando 2 µg / dose de BBIBP-CorV forneceram proteção eficiente contra o desafio intratraqueal de Sars-CoV-2 em macacos <i>rhesus</i>, sem aumento detectável da infecção dependente de anticorpos.</p> <p>Em 15/10/2020, foi publicado um artigo, no periódico <i>The Lancet</i>¹¹⁵, com resultados de um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, de fase I/II, realizado na cidade de Shangqiu Liangyuan, província de Henan/China, para avaliar a segurança e a tolerabilidade de uma vacina de vírus inativado, BBIBP-CorV. Na fase I, pessoas saudáveis, com idade entre 18-80 anos, que eram negativas para anticorpos IgM/IgG específicos contra Sars-CoV-2 no momento da triagem, foram alocadas em dois grupos de idade (18-59 anos e ≥60 anos) e aleatoriamente designados para receber vacina ou placebo em um esquema de duas</p> | | | |

| | |
|---------------------------|--|
| | <p>doses de 2 µg, 4 µg ou 8 µg nos dias 0 e 28. Assim, 192 participantes foram recrutados (idade média 53,7 anos [DP 15,6]), com 24 participantes por grupo ou placebo. Foi relatada pelo menos uma reação adversa nos primeiros 7 dias de inoculação em 42 (29%) dos 144 participantes que receberam a vacina e a reação adversa sistêmica mais comum foi febre. Todas as reações adversas foram de gravidade leve ou moderada e nenhum evento adverso sério foi relatado dentro de 28 dias após a vacinação. Os títulos médios geométricos de anticorpos neutralizantes foram maiores no dia 42 no grupo de 18–59 anos e no grupo com 60 anos ou mais em comparação com o grupo de placebo, em todas as doses avaliadas. Na fase II, adultos saudáveis (com idade entre 18-59 anos) foram designados para receber vacina (n=84 participantes por grupo) ou placebo (n= 112) em um esquema de dose única de 8 µg no dia 0 ou em um esquema de duas doses de 4 µg nos dias 0 e 14, 0 e 21, ou 0 e 28. Pelo menos uma reação adversa nos primeiros 7 dias foi relatada em 76 (23%) de 336 participantes que receberam a vacina. Um participante do grupo placebo e um do grupo 4 µg nos dias 0 e 21 relataram febre grau 3, que se resolveu sem medicação. Todas as outras reações adversas foram de gravidade leve ou moderada, sendo a reação adversa mais comum a febre. Os títulos de anticorpos neutralizantes desencadeados pela vacina, avaliados no dia 28, foram significativamente maiores no grupo de 4 µg (nos esquemas 0 e 21 e 0 e 28 dias) que no grupo de dose única com 8 µg, no grupo de 4 µg vacinados nos dias 0 e 14 e no grupo placebo. Assim, os autores concluem que a vacina inativada BBIBP-CorV é segura e bem tolerada em todas as doses testadas em dois grupos de idade. As respostas humorais contra Sars-CoV-2 foram induzidas em todos que receberam a vacina, sendo que a produção de anticorpos neutralizantes foi maior na dose de 4 µg nos esquemas de duas doses (0 e 21 dias e 0 e 28 dias).</p> |
| Outras informações | <p>Em 01/07/2020, o <i>China National Pharmaceutical Group Co. Ltd.</i> (CNPGC), anuncia a conclusão da construção de uma nova planta para vacinas contra o coronavírus que irá dobrar a sua capacidade de produção para mais de 200 milhões de doses por ano. Sua fábrica recém-construída em Wuhan, tem capacidade anual de mais de 100 milhões de doses, e agora, se soma à instalação finalizada que está baseada na cidade de Pequim¹¹⁶.</p> <p>Em 28/07/2020, o Governo do Estado do Paraná assina um acordo de cooperação técnica e científica com a estatal chinesa Sinopharm para viabilizar desenvolvimento de ensaio clínico e eventual produção da vacina contra a Covid-19 no Estado, por meio do Instituto de Tecnologia do Paraná (Tecpar)¹¹³.</p> <p>Em 14/09/2020, os Emirados Árabes Unidos autorizam o uso emergencial da vacina da Sinopharm em profissionais de saúde¹¹⁷.</p> |

| | |
|--------------------------------------|---|
| 6 | <u>Pfizer Inc. BioNTech SE</u> |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Pfizer Inc., BioNTech SE, Fosun Pharma |
| País | EUA/Alemanha |

| | | | | |
|---------------------------------------|---|-------------|---|--------------|
| Nome da vacina | BNT162 | | | |
| Plataforma tecnológica | Ácido Nucleico (RNA) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase II/III | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04368728 | Fase II/III | EUA, Argentina, Alemanha, África do Sul, Brasil e Turquia | 2 doses |
| | NCT04537949 EudraCT 2020-003267-26 | Fase I/II | Alemanha | 2 doses |
| | NCT04380701 EudraCT 2020-001038-36 | Fase I/II | Alemanha | 2 doses |
| | NCT04588480 | Fase I/II | Japão | 1 ou 2 doses |
| | NCT04523571 ChiCTR2000034825 | Fase I | China | 1 ou 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo de fase II/III (NCT04368728) caracteriza-se por ser um ensaio clínico placebo controlado, randomizado, com determinação de dose para avaliar a segurança, tolerabilidade, imunogenicidade e eficácia da vacina de BNT162b1 e BNT162b2 em voluntários saudáveis, com idade acima de 12 anos, em esquema de 2 doses (dia 0 e 21). O estudo começou em 29/04/2020, com amostra estimada de 44 mil voluntários em mais de 130 centros nos Estados Unidos, Argentina, Alemanha, África do Sul, Brasil e Turquia.</p> <p>No Brasil, o estudo iniciou em 05/08/2020, com amostra estimada de 3.100 voluntários em dois centros de pesquisa: em São Paulo - SP, no Centro Paulista de Investigação Clínica - CEPIC, e em Salvador - BA, no Centro de Pesquisa Clínica das Obras Sociais Irmã Dulce.</p> <p>O estudo de fase I/II (NCT04380701 e NCT04537949), caracteriza-se por ser ensaio clínico de escalonamento de dose, para investigar a segurança e a imunogenicidade de variações da vacina BNT162 e BNT163, via intramuscular, em 456 e 120 adultos saudáveis, com idade entre 18 e 85 anos, respectivamente. O recrutamento iniciou em 09/09/2020.</p> <p>Outro estudo de fase I/II (NCT04588480) caracteriza-se por ser um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo e cego para observadores, em adultos saudáveis com idade entre 20 e 85 anos. Pretende-se avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina candidata BNT162b2, administrada por via intramuscular, com duas doses, separadas por 21 dias ou dose única. O recrutamento começou em 21/10/2020, com amostra estimada de 160 voluntários no Japão.</p> <p>O estudo de fase I (NCT04523571) caracteriza-se por ser um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo e cego para observadores, com 144 chineses saudáveis e idade entre 18 e 85 anos. Pretende-se avaliar a segurança e imunogenicidade da vacina de candidata BNT162b1, administrada por via intramuscular, com duas doses, separadas por 21 dias ou dose única. O recrutamento iniciou em 28/07/2020.</p> <p><u>Outras informações:</u></p> <p>Em 15/09/2020 a empresa informa que solicitou uma emenda ao protocolo de fase III para o <i>Food and Drug Administration</i> (FDA), e com objetivo incluir o recrutamento de novas populações (adolescentes,</p> | | | |

| | |
|--------------------|---|
| | indivíduos portadores de HIV, hepatite C ou hepatite B), bem como de fornecer dados adicionais de segurança e eficácia ¹¹⁸ . |
| Publicações | <p>Em 01/07/2020, foram divulgados, no formato de <i>preprint</i>¹¹⁹, resultados preliminares do estudo de fase I/II, com escalonamento de dose, multicêntrico, não randomizado, de uma vacina com mRNA de BNT162b1, nos Estados Unidos. Adultos saudáveis, de ambos os sexos, com idade entre 18 e 55 anos, foram selecionados e alocados em um dos três grupos, de doses crescentes (10 µg, 30 µg ou 100 µg) para receber um total de duas doses da vacina, por via intramuscular, com intervalo de 21 dias entre elas. Cada grupo foi constituído por 15 participantes, 12 em uso ativo da vacina e 3 em uso do placebo. O desfecho primário foram eventos adversos leves nos 7 dias após a aplicação de cada dose. O desfecho secundário foi a avaliação da produção de anticorpos neutralizantes (IgG de ligação a RBD). Os eventos sistêmicos mais comuns relatados nos 7 dias após cada vacinação em ambos os grupos, placebo e vacina, foram fadiga e dor de cabeça de leve a moderada, além de dor no local da aplicação. Fadiga, dor de cabeça, calafrios, dores musculares e dores nas articulações foram mais comuns no grupo ativo em comparação ao placebo. Os eventos sistêmicos aumentaram com aumento de dose e foram relatados em um número maior de indivíduos após a segunda dose (grupos de 10 µg e 30 µg), sendo a febre relatada por 8,3% (1/12) dos participantes dos grupos de 10 µg e 30 µg e por 50,0% (6/12) daqueles do grupo de 100 µg. Em função dos efeitos sistêmicos, os participantes do grupo 100 µg não receberam uma segunda dose. Após a segunda dose, 8,3% (1/12) dos participantes do grupo de 10 µg e 75,0% (9/12) dos participantes do grupo de 30 µg relataram febre, que se resolveu dentro de 1 dia. A maioria das reações locais e eventos sistêmicos atingiu o pico no dia 2 após a vacinação e foram resolvidos no dia 7. Quanto à imunogenicidade, as concentrações de anticorpos de ligação a RBD e os títulos neutralizantes de Sars-CoV-2 foram avaliados no início, no dia 7 e em 21 dias após a primeira dose e 7 (dia 28) e 14 dias (dia 35) após a segunda dose de BNT162b1. Após 21 dias da primeira dose (para todas as três concentrações), foram observadas concentrações de IgG (534 - 1778 U/mL) que são compatíveis ao observado em pacientes após 14 dias da infecção com Sars-CoV-2. Sete dias após a segunda dose (nos grupos de 10 e 30 µg), as concentrações de IgG de ligação a RBD aumentaram para 4813 - 27872 U/mL. Observa-se que as concentrações se mantiveram altas até o último ponto medido (35 dias), a cinética e a durabilidade dos títulos neutralizantes continuam sendo monitoradas.</p> <p>Em 20/07/2020, foi disponibilizado, em formato de <i>preprint</i>¹²⁰, um manuscrito com resultados preliminares de um segundo estudo, complementar ao estudo divulgado em 01/07/2020, realizado em um centro na Alemanha. Trata-se de fase I/II com a BNT162b1, não randomizado, aberto, em adultos saudáveis, com idade entre 18 e 55 anos, cujos autores descrevem respostas de anticorpos e células T. Foram vacinados 60 participantes de ambos os sexos com a BNT162b1. Doze participantes por grupo de dose de 1 µg, 10 µg, 30 µg e 50 µg receberam uma primeira dose no dia 1 e foram desafiados no dia 22, e</p> |

12 participantes receberam uma dose principal de 60 µg apenas no dia 1. As concentrações de IgG de ligação a RBD e os títulos neutralizantes de Sars-CoV-2 foram avaliados no dia zero, 7 e 21 dias após a dose inicial de BNT162b1 (dias 8 e 22) e 7 e 21 dias após a dose de reforço (dias 29 e 43), exceto para a coorte de 60 µg, que recebeu apenas uma dose inicial. Os autores reportam que duas doses de 1 a 50 µg de BNT162b1 provocaram respostas robustas de células T CD4+ e CD8+ e fortes respostas de anticorpos, com concentrações de IgG de ligação a RBD claramente acima daquelas em um painel de soro humano convalescente (HCS) da Covid-19. No dia 43, as concentrações de anticorpos neutralizantes do soro de Sars-CoV-2 foram de 0,7 vezes (1 µg) a 3,5 vezes (50 µg) aos de HCS. Além disso, houve produção robusta de IFN γ a partir de células T CD4+ e CD8+, indicando uma resposta imunológica favorável, com propriedades antivirais e de imunidade. Assim, os autores concluem que o estudo confirma a dependência da dose de IgG de ligação à RBD e respostas de neutralização; e reproduz achados anteriores doses de 10 e 30 µg de BNT162b1 no estudo americano. Além disso, a produção de anticorpo específico para RBD, as células T e as respostas favoráveis às citocinas induzidas pela vacina de mRNA do BNT162b1 sugerem múltiplos mecanismos benéficos com potencial para proteção contra a Covid-19.

Em 12/08/2020, foram publicados resultados preliminares do estudo clínico de fase I/II no periódico *Nature*¹²¹. Tais informações já haviam sido descritas em 01/07/2020, quando foram apresentados os dados deste estudo no manuscrito disponibilizado em formato de *preprint*. Reitera-se sobre os principais achados deste estudo: 1) a segunda vacinação com 100 µg não foi administrada devido ao aumento da reatogenicidade e à falta de aumento significativo da imunogenicidade após uma dose única em comparação com a dose de 30 µg; 2) sete dias após a segunda dose (10 e 30 µg) os GMCs de IgG de ligação à RBD aumentaram para 4.813 - 27.872 U/mL; 3) apesar de observarem que as concentrações se mantinham altas até o último ponto medido (35 dias), a cinética e a durabilidade dos títulos neutralizantes ainda estão sendo monitoradas. Os títulos neutralizantes alcançaram 1,9 a 4,6 vezes maiores que os títulos apresentados em um painel de soros de pacientes convalescentes da Covid-19 de pelo menos 14 dias após um PCR de Sars-CoV-2 positivo. Os autores concluem que os dados obtidos até o momento dão suporte para desenvolvimento clínico acelerado, incluindo testes de eficácia e fabricação a risco para maximizar a oportunidade para a produção rápida de uma vacina contra Sars-CoV-2. Estes resultados apoiam uma avaliação mais aprofundada deste candidato a vacina de mRNA.

Em 28/08/2020, foi disponibilizado em formato de *preprint*¹²² um manuscrito, realizado nos Estados Unidos, com dados adicionais sobre a segurança e a imunogenicidade da fase I com as vacinas BNT162b1 e BNT162b2, os quais subsidiaram a seleção da vacina candidata para uma avaliação de segurança e eficácia de fase II/III. Neste estudo, de escalonamento de dose, controlado por placebo e cego para o observador, adultos saudáveis com idade entre 18 a 55 e idade entre 65

a 85 anos foram alocados de forma aleatória em grupos de 10 µg, 20 µg ou 30 µg. No intervalo de 21 dias, os participantes receberam duas doses de placebo ou de uma das duas candidatas à vacina BNT162b1 e BNT162b2 (BNT162b1, codifica um domínio ligado ao receptor de Sars-CoV-2 e a BNT162b2 codifica uma membrana de pré-fusão ancorada à proteína *spike* do Sars-CoV-2). Os participantes foram separados em grupos que diferiram por vacina, idade do participante e dose da vacina, totalizando 13 grupos experimentais. Cada um dos grupos continha 15 participantes, dos quais 12 receberam vacina e 3 receberam placebo. As vacinas foram administradas nas doses 10 µg, 20 µg ou 30 µg. Um grupo de participantes de 18 a 55 anos recebeu 1 dose de 100 µg de BNT162b1 ou placebo. No geral, os participantes eram predominantemente brancos (67% - 100%) e não hispânicos / não latinos (92% - 100%). Nos grupos de participantes mais velhos, a maioria era composto por mulheres. A idade média dos participantes mais jovens era de 35-37 anos e dos participantes mais velhos era de 68-69 anos. Em adultos mais jovens e mais velhos, as duas vacinas desencadearam respostas sorológicas dose-dependente de forma similar. Os resultados alcançados com as duas vacinas são comparáveis ou superiores a um painel de soros convalescentes de pacientes com Sars-CoV-2. No geral, a BNT162b2 foi associada a uma menor reatividade sistêmica, principalmente em idosos. Segundo os autores, esses resultados apoiam a seleção da vacina candidata BNT162b2 para a avaliação de segurança e eficácia em larga escala nas fases II/III, atualmente em andamento. Em 30/09/2020, foi publicado um artigo no periódico *Nature*¹²³ com resultados complementares aos resultados dos estudos publicados anteriormente sobre os dados de segurança, tolerabilidade e resposta de anticorpos de um ensaio fase I/II, cego para o observador e controlado por placebo realizado na Alemanha. A vacina contém BNT162b1, um mensageiro modificado com nucleosídeo formulado por nanopartícula de lipídeo (LNP) RNA (mRNA), que codifica o domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína *spike* 1 do Sars-CoV-2. Este segundo ensaio de fase I/II, aberto, não randomizado, foi conduzido em adultos saudáveis, de 18 a 55 anos de idade. Duas doses de 1-50 µg de BNT162b1 provocaram respostas robustas quanto à produção de células T CD4⁺ e CD8⁺ e fortes respostas de anticorpos, com concentrações de IgG de ligação a RBD claramente acima daquelas em um painel de amostra de soro de convalescença humana da Covid-19 (HCS). Os títulos médios de neutralização do soro no dia 43 da imunização foram de 0,7 vezes (1 µg) a 3,5 vezes (50 µg) daqueles observados no painel HCS. Os soros neutralizaram amplamente os pseudovírus com diversas variantes da proteína *spike* do Sars-CoV-2. A maioria dos participantes tinha resposta imune de T *helper* tipo 1 (Th1) induzida com expansão de células T CD8⁺ e CD4⁺ específicas de RBD. O interferon (IFN) γ foi produzido por uma alta fração de células T CD8⁺ e CD4⁺ específicas de RBD. Os autores concluíram que a produção de anticorpo específico para RBD, a presença de células T e a produção de citocinas induzidas pela vacina de mRNA BNT162b1 sugerem múltiplos mecanismos benéficos com potencial para proteger contra Covid-19.

Em 14/10/2020, foi publicado um artigo, no periódico *The New England Journal of Medicine*¹²⁴, de um estudo clínico de fase I cujos resultados foram divulgados no manuscrito em formato de *preprint* em 28/08/2020. Neste estudo, um total de 195 participantes foram submetidos à randomização. Em cada um dos 13 grupos de 15 participantes, 12 participantes receberam vacina e 3 receberam placebo. Os participantes, com 18 a 55 anos de idade, receberam uma das doses 10µg, 20µg ou 30µg de BNT162b1 e relataram com frequência febre leve a moderada e calafrios, com 75% dos participantes reportaram temperatura igual ou superior a 38,0°C, após a segunda dose de 30µg. Os participantes com 65 a 85 anos relataram eventos mais leves. Os participantes que receberam a candidata BNT162b2 tiveram eventos adversos mais leves do que os participantes do grupo BNT162b1, tanto em indivíduos jovens como nos idosos. Os títulos de neutralização mais elevados foram medidos em amostras obtidas no dia 28 ou no dia 35. Os 50% de títulos médios geométricos (GMT) de anticorpos neutralizantes para as duas vacinas candidatas ao nível de dose de 30µg no dia 28 ou dia 35 variaram de 1,7 a 4,6 vezes o GMT do painel de soro convalescente entre os participantes de 18 a 55 anos de idade e de 1,1 a 2,2 vezes entre aqueles de 65 a 85 anos. Baseado nos achados desse estudo, os autores concluíram que a vacina candidata BNT162b2 deve seguir para avaliação de segurança e eficácia das fases II/III.

Em 08/09/2020, foi disponibilizado em formato de *preprint* os resultados do estudo pré-clínico sobre a imunogenicidade e o efeito protetor antiviral em modelo animal de macacos rhesus da candidata à vacina BNT162b2. Esta é formulada com LNP-mRNA modificado com nucleosídeos que codificam a glicoproteína de pico capturada em sua conformação de pré-fusão. Após a expressão da sequência de codificação BNT162b2 nas células, aproximadamente 20% das moléculas de pico estão no estado, uma RBD 'up' e duas-RBD 'down'. Para avaliar a proteção mediada por BNT162b2 em primatas não humanos, grupos de seis macacos rhesus machos com 2-4 anos de idade foram imunizados via intramuscular (IM) com doses de 30 ou 100 µg de BNT162b2 ou, quando no grupo controle, solução salina nos dias 0 e 21. Sete dias após a dose 2 (dia 28), a concentração média (GMCs) de IgG de ligação-S1 foi de 30.339 unidades (U) / mL (na dose de 30 µg) e de 34.668 U / mL (na dose de 100 µg). O IgG GMC de ligação-S1 de um painel de 38 soros humanos convalescentes SARS-CoV-2 foi de 631 U / mL foi utilizado para a comparação, mostrando a concentração substancialmente menor do que os GMCs dos macacos rhesus imunizados após uma ou duas doses. Cinquenta por cento dos anticorpos de neutralização do vírus (GMTs) foram detectáveis em soros de macacos rhesus no dia 21, após a dose 1, e atingiram a concentração de pico com GMT de 962 (Dia 35, 14 dias após a dose 2 de 30 µg) ou 1.689 (Dia 28, 7 dias após a dose 2 de 100 µg). GMTs robustos de 285 para 30 µg e 310 para níveis de dose de 100 µg persistiram pelo menos até o Dia 56. Para efeito de comparação, apresentou-se o painel de neutralização (GMT) do soro de humanos coalescentes foi de 94. De forma geral, os animais infectados com vírus

| | |
|----------------------------------|---|
| | <p>não mostraram sinais clínicos significativos de doença. A imunização com BNT162b2 reduziu a infecção viral, pois não foi detectado RNA viral no trato respiratório inferior dos animais imunizados, enquanto na maioria dos animais não imunizados (solução salina) houve evidência de RNA viral. O padrão, magnitude e durabilidade das respostas humorais e celulares ao BNT162b1 em camundongos (de estudos prévios pré-clínicos) e macacos estavam na faixa dos provocados por BNT162b2, assim como a proteção dos macacos contra o desafio do vírus, indicando que esses recursos são amplamente intrínsecos à classe para esta plataforma de vacina em particular. O BNT162b2 demonstrou efeitos antivirais protetores, com altos títulos de anticorpos neutralizantes e uma resposta celular influenciada por Th1 em macacos rhesus¹²⁵.</p> |
| <p>Outras informações</p> | <p>No dia 11/06/2020, o Banco Europeu de Investimento (BEI) e a BioNTech firmam contrato de financiamento de 100 milhões de euros para apoiar o desenvolvimento da vacina BNT162 que também permitirá à empresa expandir sua capacidade de fabricação, a fim de fornecer a vacina de forma mais rápida¹²⁶.</p> <p>Em 31/07/2020, as empresas anunciam uma parceria com o Japão para fornecer até 120 milhões de doses da vacina BNT162 a este país durante o primeiro semestre de 2021¹²⁷.</p> <p>Ainda em julho, o governo argentino anuncia a assinatura de contrato com a Fundação <i>Infant</i>, para a realização dos estudos de fase III no país¹²⁸.</p> <p>Em 05/08/2020, a empresa divulga acordo para fornecimento de doses para o governo canadense¹²⁹.</p> <p>Em 15/09/2020, a empresa anuncia que a vacina deve ser armazenada em condição de congelamento a -70° C (+/- 10 °C) por até 6 meses, e que será possível manter condições de refrigeração em temperatura de 2 a 8 °C, nos locais de uso (pontos de administração), por até 5 dias^{118 130}.</p> <p>Em 06/10/2020, a empresa anuncia que iniciou a submissão contínua de documentos à Agência Europeia de Medicamentos (EMA), como parte do processo de avaliação para obter o registro sanitário da vacina¹³¹.</p> <p>Em 09/10/2020, a submissão contínua também foi realizada junto à Agência Canadá, autoridade sanitária daquele país, visando à avaliação para obter o registro sanitário¹³².</p> <p>Em 08/11/2020, a Pfizer informa que 38.955 participantes, do total planejado de 43.998, já receberam a segunda dose da vacina¹³³.</p> <p>Em 09/11/2020, Pfizer e BioNTech anunciam que a candidata à vacina obteve uma taxa de eficácia acima de 90%, 7 dias após a segunda dose. Isso significa que a proteção é alcançada 28 dias após o início da vacinação, uma vez que o esquema consiste em 2 doses (0 e 21 dias). Essa é a primeira análise de eficácia provisória, realizada por um Comitê de Monitoramento de Dados (CMD) externo e independente, a partir de dados do estudo de fase III. A análise incluiu 94 casos confirmados de Covid-19, em participantes sem evidência de infecção prévia por Sars-CoV-2. De acordo com o Comitê, nenhuma preocupação séria de segurança foi observada. A previsão é que a empresas submetam à FDA o pedido de Autorização para Uso de Emergencial nos EUA, logo após ser alcançado o marco de segurança exigido, atualmente previsto para ocorrer na terceira semana de novembro. A análise final deve envolver um total de 164 casos confirmados. O estudo também avaliará o</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>potencial da vacina em fornecer proteção contra Covid-19 em pessoas que já tiveram exposição ao Sars-CoV-2, bem como a prevenção contra a manifestação grave da doença¹³⁴.</p> <p>Em 11/11/2020, Pfizer e BioNTech chegam a um acordo com a Comissão Europeia para fornecer um total de 200 milhões de doses e a opção de solicitar 100 milhões de doses adicionais da candidata à vacina, com entregas a partir do final de 2020, sujeitas à aprovação regulatória¹³⁵.</p> <p>Em 18/11/2020, a empresa informa que a análise primária do estudo de fase III demonstra 95% de eficácia da vacina. Dos 170 casos confirmados de Covid-19 em participantes do estudo, 162 foram do grupo placebo e 8 do grupo que recebeu a vacina. Em idosos com mais de 65 anos de idade, observou-se eficácia superior a 94%. De acordo com as informações mais atuais divulgadas sobre a capacidade de produção, as empresas esperam produzir globalmente até 50 milhões de doses da vacina em 2020 e até 1,3 bilhão de doses até o final de 2021¹³⁶.</p> <p>Em 20/11/2020, Pfizer e BioNTech anunciam que solicitaram a autorização de uso emergencial à FDA, realizaram a submissão contínua junto às autoridades sanitárias da Austrália, Japão e Reino Unido, e planejam submeter o processo em outras agências regulatórias em todo o mundo¹³⁰.</p> <p>Em 20/11/2020, o FDA anuncia que agendou uma reunião de seu Comitê Consultivo de Vacinas e Produtos Biológicos Relacionados (VRBPAC) para discutir o pedido de autorização de uso emergencial da vacina da Pfizer/BioNTech nos Estados Unidos¹³⁷.</p> <p><u>Participação em iniciativa de fomento:</u> Esta é uma das vacinas contempladas pelo “Operation Warp Speed” (OWS).</p> |
|--|---|

| 7 | Janssen Pharmaceutical Companies | | | |
|---------------------------------------|--|----------|--|---------|
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | Janssen Pharmaceutical Companies Johnson & Johnson, Beth Israel Deaconess Medical Center, Emergent BioSolutions, Catalent, Biological E, Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA) | | | |
| País | Bélgica | | | |
| Nome da vacina | Ad26.COV2.S / JNJ-78436735 / Ad26COVS1 / VAC31518 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em vetor viral não replicante | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase III | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04614948 | Fase III | Estados Unidos, Bélgica, Colômbia, França, Alemanha, África do Sul, Filipinas, Espanha e Reino Unido | 2 doses |
| | NCT04505722 | Fase III | Estados Unidos, Brasil, Argentina, Chile, Colômbia, | 1 dose |

| | | | | |
|--------------------------------------|--|------------|--------------------------------|-----------------|
| | | | México, Peru, África do Sul | |
| | NCT04436276 EudraCT 2020-001483-28 | Fase I/IIa | Estados Unidos, Bélgica | 1 ou 2 doses |
| | NCT04535453 EudraCT 2020-002584-63 | Fase IIa | Alemanha, Holanda, Espanha | 1 ou 2 doses |
| | NCT04509947 | Fase I | Japão | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo de fase III (NCT04614948) caracteriza-se como ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e segurança de Ad26.COVS.2 para a prevenção de COVID-19, administrada em duas doses com intervalo de 57 dias, por via intramuscular, em adultos ≥ 18 a < 60 anos. O recrutamento começou em 06/11/2020, com amostra estimada de 30.000 voluntários em 106 centros de pesquisa nos seguintes países: Estados Unidos, Bélgica, Colômbia, França, Alemanha, África do Sul, Filipinas, Espanha e Reino Unido.</p> <p>O estudo de fase III (NCT04505722) caracteriza-se como ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e segurança da vacina Ad26.COVS.2 para a prevenção de Covid-19, administrada em dose única por via intramuscular, em adultos ≥ 18 a < 60 anos com e sem comorbidades e adultos ≥ 60 anos com e sem comorbidades. O recrutamento começou em 07/09/2020, com amostra estimada de 60.000 voluntários em 251 centros de pesquisa nos seguintes países: Estados Unidos, Brasil, Argentina, Chile, Colômbia, México, Peru, Filipinas, África do Sul e Ucrânia.</p> <p>Os estudos de fase I/IIa, registrados sob os códigos NCT04436276 e EudraCT 2020-001483-28, caracterizam-se como ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina Ad26.COVS.2, administrada em 1 ou 2 doses por via intramuscular, em adultos maiores de 18 anos. O recrutamento começou em 15/07/2020, com amostra estimada de 1.045 voluntários nos Estados Unidos e na Bélgica.</p> <p>Os estudos de fase IIa, registrados sob os códigos NCT04535453 e EudraCT 2020-002584-63, caracterizam-se como ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar níveis de dose e intervalo da vacinação com a vacina Ad26.COVS.2, administrada por via intramuscular, em adultos maiores de 18 anos. O recrutamento começou em 28/08/2020, com amostra estimada de 550 voluntários na Alemanha, Holanda, Espanha.</p> <p>O estudo de fase I, registrado sob o código NCT04509947, caracteriza-se como ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina Ad26.COVS.2, administrada em 2 doses por via intramuscular, em adultos maiores de 20 anos. O recrutamento começou em 11/08/2020, com amostra estimada de 250 voluntários no Japão.</p> <p><u>No Brasil:</u> Em 18/08/2020 a Anvisa publicou a aprovação para a condução do ensaio clínico de fase III ENSEMBLE (NCT04505722), no Brasil. A inclusão do primeiro participante deste estudo clínico no Brasil ocorreu em 9/10/2020, com amostra estimada de 7.560 voluntários brasileiros, em 11 estados (28 centros): São Paulo, Minas Gerais, Distrito Federal, Rio de Janeiro, Paraná, Bahia, Rio Grande do Norte, Santa Catarina, Rio Grande</p> | | | |

| | |
|---------------------------|--|
| | <p>do Sul, Mato Grosso e Mato Grosso do Sul¹³⁸. O centro coordenador da pesquisa é Centro Paulista de Investigação Clínica (Cepic)¹³⁹.</p> <p><u>Outras Informações:</u></p> <p>Em 04/10/2020, a empresa informa, a partir de comunicado por <i>press release</i>, que por meio de uma análise interina preliminar do estudo I/IIa em andamento, administração de dose única, 97% dos participantes apresentaram anticorpos neutralizantes do vírus Sars-CoV-2 de tipo selvagem detectáveis, com um título superior a 1: 100 em maior que 80% dos participantes e foram reportados dois eventos adversos sérios e nenhum evento de grau 4. O esquema de duas doses pode ter potencial em oferecer maior tempo de permanência destas doses nos indivíduos vacinados. Desta forma, além de estar realizando um estudo de fase III chamado ENSEMBLE com regime de dose única, planeja realizar um ensaio clínico de Fase III com um regime de duas doses de JNJ-78436735 <i>versus</i> placebo ainda este ano¹⁴⁰.</p> <p>Em 06/11/2020, foi iniciado o estudo de fase III complementar (ENSEMBLE 2), com o regime de duas doses. Esse estudo está sendo conduzido em colaboração com o Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde do Reino Unido (NIHR) e ocorre em 106 centros de pesquisa: Estados Unidos, Bélgica, Colômbia, França, Alemanha, África do Sul, Filipinas, Espanha e Reino Unido¹⁴¹.</p> |
| <p>Publicações</p> | <p>Em 30/07/2020 foi publicado um artigo, no periódico <i>Nature</i>¹⁴², com os resultados de um ensaio pré-clínico cujo objetivo foi avaliar o efeito de uma dose da vacina Ad26 contra a replicação viral do Sars-CoV-2 em primatas não humanos. Os autores produziram sete vetores Ad26 que expressam variantes da proteína <i>spike</i>. Essas variantes, por sua vez, refletem diferentes sequências líderes, formas antigênicas e mutações de estabilização. Foram avaliados 52 macacos <i>rhesus</i> adultos, de 6 a 12 anos de idade, imunizados com vetores Ad26. Os animais receberam uma única imunização de 10 e 11 partículas virais de vetores Ad26, por via intramuscular, sem adjuvante na semana 0. Observou-se anticorpos de ligação específicos para receptores do domínio de ligação por ELISA em 31 de 32 animais vacinados até a semana 2 e em todos os animais vacinados até semana 4. Os títulos de anticorpos neutralizantes induzidos pela vacina correlacionaram-se com a eficácia protetora, sugerindo um correlato imune de proteção. Na semana 6, todos os animais foram desafiados com uma dose infecciosa de Sars-CoV-2 pelas vias intranasal e intratraqueal. Todos os 20 controles simulados foram infectados e mostraram um pico mediano de 4,89 (IQR: 3,85-6,51) log₁₀ cópias de sgRNA / ml em BAL (presença do vírus). Em contraste, os animais que receberam Ad26 não demonstraram vírus detectáveis (limite de quantificação 1,69 log₁₀ cópias de sgRNA / ml). Como conclusão, os dados demonstram que uma única imunização de vacinas baseadas em vetor Ad26 para Sars-CoV-2 provocou títulos robustos de anticorpos neutralizantes e forneceu proteção completa ou quase completa contra o desafio de Sars-CoV-2 em macacos rhesus.</p> <p>Em 03/09/2020 foi publicado um artigo, no periódico <i>Nature</i>¹⁴³, com os resultados de um ensaio pré-clínico cujo objetivo foi avaliar a resposta a uma vacina em modelo animal de hamsters e primatas. Estes resultados demonstraram que uma única dose de Ad26-S.PP produziu uma resposta robusta de anticorpos neutralizantes contra Sars-CoV-2, protegendo contra a doença clínica grave em hamsters, de modo que no grupo controle foi caracterizada por uma acentuada perda de peso,</p> |

pneumonia grave e parcial mortalidade e no grupo vacinado apresentou mínima perda de peso, pneumonia e mortalidade nula. A resposta de anticorpos neutralizantes foi correlacionada com a proteção à doença clínica, bem como a redução da replicação no trato respiratório superior e inferior em hamsters e primatas não humanos. Esses dados demonstram uma proteção contra Sars-CoV-2 e esses resultados são direcionadores para estudos pré-clínicos de vacinas, de tratamento e da patogênese do Sars-CoV-2.

Em 25/09/2020, foi disponibilizado em formato de *preprint*¹⁴⁴ um manuscrito com resultados preliminares de um estudo clínico multicêntrico de fase I/II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina Ad26.COV2.S, um vetor baseado em adenovírus 26 não replicante que expressa a proteína de fusão de pico *spike* (S) do Sars-CoV-2. O Ad26.COV2.S foi administrado nas doses de 5×10^{10} ou 1×10^{11} partículas virais (vp) por vacinação, seja como uma dose única ou como um esquema de duas doses espaçadas por 56 dias em adultos saudáveis, divididos em três coortes (de 18-55 anos: coorte 1a e 1b, com = 402 e; idosos saudáveis com mais de 65 anos: coorte 3; n = 394). Após a administração da primeira dose, foram realizadas análises preliminares com os dados de segurança cegos das coortes 1a, 1b e 3 e dados de imunogenicidade não cega do grupo da coorte 1a e 3. Ao que se refere aos dados de segurança, observou-se que nas coortes 1 e 3 ocorreram eventos adversos (EAs) locais em 58% e 27% dos participantes, respectivamente; e os EA sistêmicos foram relatados em 64% e 36% dos participantes, respectivamente. Houve febre em ambas as coortes 1 e 3 em 19% (5% grau 3) e 4% (0% grau 3), respectivamente, sendo em sua maioria leve ou moderada e resolvida em 1 a 2 dias após a vacinação. O EA mais frequente foi dor no local da injeção e os EAs com queixas mais frequentes foram fadiga, cefaleia e mialgia. Após uma dose única, a taxa de soroconversão (concentração inibitória de 50% - IC50) foi de 92% no dia 29 após a imunização na coorte 1a, com títulos geométricos médios (GMTs) de 214 (IC 95%: 177; 259) e 92% com GMTs de 243 (IC 95%: 200; 295) para a dose de 5×10^{10} e 1×10^{11} vp, respectivamente. Um perfil de imunogenicidade semelhante foi observado nos primeiros 15 participantes na coorte 3, na qual houve 100% de soroconversão com GMTs de 196 (IC 95%: 69; 560) e 83% de soroconversão com GMTs de 127 (IC 95%: <58; 327] nas doses de 5×10^{10} ou 1×10^{11} vp, respectivamente. A soroconversão para anticorpos S foi observada em 99% dos participantes da coorte 1a com GMTs de 528 (IC 95%: 442; 630) e GMTs de 695 (IC 95%: 596; 810), para as doses 5×10^{10} ou 1×10^{11} vp, respectivamente, e em 100% da coorte 3 com GMTs de 507 (IC de 95%: 181; 1418) e 248 (IC de 95%: 122; 506), doses 5×10^{10} ou 1×10^{11} vp, respectivamente. No dia 14 após a imunização, as respostas de células T CD4+ específicas produtoras de citocinas Th1 foram medidas em 80% e 83% de um subconjunto de participantes na coorte 1a e 3, respectivamente, com nenhuma ou muito baixas respostas Th2, indicativas de um fenótipo distorcido em Th1 em ambas as coortes. As respostas das células T CD8+ também foram robustas em ambas as coortes 1a e 3, para ambas as doses. Os autores concluem que o perfil de segurança e imunogenicidade após dose única dão suporte para o desenvolvimento clínico adicional de Ad26.COV2.S em dose de 5×10^{10} vp, como uma vacina potencialmente protetora contra Covid-19.

| | |
|---------------------------|--|
| Outras informações | <p>Em 06/07/2020, a empresa assina contrato com a <i>Emergent BioSolutions</i> para fabricação em larga escala do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) da vacina¹⁴⁵.</p> <p>Em 14/11/2020, a Johnson & Johnson anuncia, em comunicado <i>press release</i>, a expansão da parceria entre a Janssen e a <i>Biomedical Advanced Research and Development Authority</i> (BARDA), que faz parte do <i>Office of the Assistant Secretary for Preparedness and Response</i> (ASPR) no Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA para o desenvolvimento contínuo da candidata à vacina contra a COVID-19 que se encontra em investigação. A Janssen se comprometerá com aproximadamente US\$ 604 milhões de dólares e a BARDA se comprometerá com aproximadamente US\$ 454 milhões para assim apoiarem o ensaio ENSEMBLE de fase III em andamento que avalia a candidata à vacina em dose única com estimativa de recrutamento de 60.000 voluntários em todo o mundo¹⁴⁶.</p> <p><u>Participação em iniciativa de fomento:</u></p> <p>Esta é uma das vacinas contempladas pelo “<i>Operation Warp Speed</i>”(OWS).</p> |
|---------------------------|--|

| 8 | CanSino Biological Inc. | | | |
|---------------------------------------|---|-----------|--|-----------------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | CanSino Biological Inc., Beijim Institute of Biotechnology, Academy of Military Medical Sciences (PLA) | | | |
| País | China | | | |
| Nome da vacina | Ad5-nCoV (CTCovid-19) | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em vetor viral não replicante | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase III | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04526990 | Fase III | Argentina, Chile, México, Paquistão e Rússia | 1 dose |
| | NCT04540419 | Fase III | Rússia | 1 dose |
| | NCT04341389 ChiCTR2000031781 | Fase II | China | 1 dose |
| | NCT04398147 | Fase I/II | Canadá | 1 ou 2 doses |
| | NCT04566770 | Fase II | China | 2 doses |
| | NCT04313127 ChiCTR2000030906 | Fase I | China | 1 dose |
| | NCT04568811 | Fase I | China | Dose de reforço |
| | NCT04552366 | Fase I | China | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo de fase III (NCT04540419) caracteriza-se por ser um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, a fim de avaliar a eficácia, reatogenicidade e segurança da vacina, administrada em dose única por via intramuscular, em adultos com idade entre 18 e 85 anos de idade. O estudo iniciou o recrutamento em 11/09/2020, com amostra estimada de 500 participantes na Rússia.</p> <p>O estudo de fase III (NCT04526990) caracteriza-se por ser um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, a fim de avaliar a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina,</p> | | | |

| | |
|--------------------|--|
| | <p>administrada em dose única por via intramuscular, em adultos com 18 anos de idade ou mais. O recrutamento iniciou em 15/09/2020, com amostra estimada de 40.000 participantes na Argentina, Chile, México, Paquistão.</p> <p>Os estudos de fase II, registrados sob os códigos NCT04341389 e ChiCTR2000031781, caracterizam-se como ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar segurança e imunogenicidade da vacina, administrada em dose única por via intramuscular, em adultos maiores de 18 anos. O recrutamento começou em 12/04/2020 e estima incluir 508 voluntários na China.</p> <p>O estudo de fase I/II, registrado sob o código NCT04398147, caracteriza-se como ensaio clínico randomizado, cego para observador, controlado por placebo, para avaliar segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina, administrada em 1 ou 2 doses por via intramuscular, em adultos com idade entre 18 e 85 anos. O recrutamento começou em 01/08/2020, com amostra estimada de 696 voluntários no Canadá.</p> <p>O estudo de fase IIb, registrado sob o código NCT04566770, caracteriza-se como ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar segurança e imunogenicidade da vacina, administrada em 2 doses por via intramuscular, em pessoas acima de 6 anos. O recrutamento começou em 24/09/2020, com amostra estimada de 481 voluntários na China.</p> <p>Os estudos de fase I, registrados sob os códigos NCT04313127 e ChiCTR2000030906, caracterizam-se como ensaio aberto para avaliar segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina, administrada em dose única por via intramuscular, em adultos com idade entre 18 e 60 anos. O recrutamento começou em 16/03/2020, com amostra estimada de 108 voluntários na China.</p> <p>O estudo de fase I, registrado sob o código NCT04568811, caracteriza-se como ensaio aberto para avaliar segurança e imunogenicidade de uma dose de reforço da vacina, administrada por via intramuscular, em adultos com idade entre 18 e 60 anos e que já receberam a primeira dose. O recrutamento começou em 26/09/2020, com amostra estimada de 89 voluntários na China.</p> <p>O estudo de fase I, registrado sob o código NCT04552366, caracteriza-se como ensaio parcialmente randomizado, aberto, para avaliar segurança e imunogenicidade da vacina, administrada em 2 doses por via intramuscular, em adultos acima de 18 anos. O recrutamento começou em 29/09/2020, com amostra estimada de 144 voluntários na China.</p> |
| Publicações | <p>Em 22/05/2020, foi publicado um artigo no periódico <i>The Lancet</i>¹⁴⁷ com o resultado de um ensaio clínico de fase I, aberto, não randomizado, com escalonamento de dose, cujo objetivo foi avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade de vacina em voluntários em Wuhan, China. O desfecho primário avaliado foram os eventos adversos no 7º dia após a administração da vacina via intramuscular e avaliação da segurança por acompanhamento durante 28 dias. Os pesquisadores também determinaram respostas de anticorpos neutralizantes e células T. Ao todo, foram testadas três doses da vacina (5×10^{10} [dose baixa] 1×10^{11} [dose média] e $1,5 \times 10^{11}$ [dose alta] partículas virais), com 36 adultos saudáveis em cada grupo (total de 108 voluntários), mediana de idade de 36 anos (18 - 60 anos), 49% do sexo feminino. As reações adversas relatadas em todos os grupos de doses foram de gravidade leve</p> |

ou moderada. As respostas de anticorpos à dose atingiram o pico em 28 dias após a vacinação, com soroconversão documentada em 50 a 75% dos voluntários nos grupos de dose média e alta. Os autores concluem que a vacina contra Sars-CoV-2 vetorizada com Ad5 é tolerável e imunogênica em adultos saudáveis e que existe potencial para uma investigação mais aprofundada dessa vacina para o controle da doença. O estudo de fase II em andamento na China fornecerá mais informações sobre a segurança e imunogenicidade da vacina contra Covid-19 vetorizada com Ad5.

Em 20/07/2020 foi publicado um artigo no periódico na *The Lancet*¹⁴⁸, com os resultados de um ensaio clínico de fase II, randomizado, duplo cego e controlado por placebo, que avaliou a imunogenicidade e segurança da vacina Ad5-nCoV, com o objetivo de determinar a dose apropriada desta vacina para um posterior estudo de eficácia. Um total de 508 adultos saudáveis (50% do sexo masculino; idade média de 39,7 anos, DP 12,5) receberam, por via intramuscular, uma única dose de 1×10^{11} partículas virais [dose 1] (n = 253), 5×10^{10} partículas virais [dose 2] (n = 129) ou placebo (n = 126). Os principais parâmetros de imunogenicidade avaliados foram os títulos médios geométricos (GMTs) das respostas específicas de anticorpos ao domínio de ligação ao receptor (RBD), e as respostas de anticorpos neutralizantes no dia 28 após vacinação. O parâmetro primário de avaliação de segurança foi a incidência de reações adversas em 14 dias. Como resultados, foi descrito que, nos grupos que receberam as doses de partículas virais de dose 1 e dose 2, os anticorpos ELISA específicos para RBD atingiram o pico de 656,5 (IC 95% 575,2–749,2) e 571,0 (467,6–697,3), com taxas de soroconversão de 96% (IC95% 93–98) e 97% (92–99), respectivamente, no dia 28. Ambas as doses da vacina induziram respostas significativas de anticorpos neutralizantes ao Sars-CoV-2, com GMTs de 19,5 (IC95% 16,8–22,7) e 18,3 (14,4–23,3) em participantes que receberam doses de 1×10^{11} e 5×10^{10} partículas virais, respectivamente. As reações adversas foram relatadas por 183 (72%) de 253, e 96 (74%) de 129 participantes nos grupos que receberam as doses 1 e dose 2, respectivamente. As reações adversas graves foram relatadas por 24 (9%) participantes no grupo de dose 1 e um (1%) participante no grupo de dose 2. Os autores concluem que a vacina Ad5-nCoV, na dose de 5×10^{10} partículas virais (dose 2) é segura e induziu respostas imunes significativas na maioria dos receptores após uma única imunização. Alegam que as evidências deste estudo de fase II indicam que a vacina Ad5-nCoV tem um bom perfil de segurança, com apenas eventos adversos transitórios leves relacionados à vacinação e sem eventos adversos graves. Por fim, informam que o próximo passo será a realização de estudo internacional de eficácia de fase III, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado para avaliar ainda mais a eficácia desta vacina.

Em 13/08/2020, foi publicado um artigo no periódico *Nature Communications*¹⁴⁹, com resultados de um estudo pré-clínico em modelo animal, camundongos e furões. O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia protetora da vacinação com Ad5-nCoV. Foram avaliadas a indução da produção de anticorpos e a resposta de células T linfocitárias por meio da aplicação intranasal (IN) e intramuscular (IM) da vacina, com três tipos de doses (alta, média e baixa). Os melhores resultados foram obtidos para os animais imunizados com a alta dose IN. As concentrações de anticorpos neutralizantes atingiram picos na semana

| | |
|---------------------------|--|
| | 6 e 8 no grupo IN ou IM, respectivamente. Também foi avaliada a eficácia protetora da vacinação IN e IM em furões, os quais apresentaram resposta imunológica. Nenhum vírus foi detectado nas lavagens nasais de animais do grupo de vacinação IN, em contraste com todos os animais de controle infectados. Além disso, houve uma redução significativa da carga viral no grupo de vacinação IM comparado ao grupo controle. Os autores sugerem que a vacinação IN pode fornecer uma eficácia protetora desejável contra a Covid-19 e que esta forma de vacinação deve ser considerada em ensaios clínicos com humanos. |
| Outras informações | Em maio de 2020, a companhia comunica que pretende produzir lotes da vacina ainda no último trimestre deste ano, referindo ter capacidade de produção anual de até 100 milhões de doses ¹⁵⁰ . Em 29/06/2020, a empresa divulga em nota que a sua candidata a vacina recebeu uma aprovação especial que autoriza o uso em integrantes das Forças Armadas da China ¹⁵¹ . Em 10/08/2020, a Arábia Saudita comunicou sobre o planejamento de testar a vacina em 5.000 participantes no país ¹⁵² . Em 15/10/2020, a empresa anuncia assinatura de acordo de compra antecipada com o governo do México, que tem como objetivo fornecer ao México, 35 milhões de doses da vacina. A autoridade mexicana também firmou parceria com as empresas AstraZeneca PLC, Pfizer Inc. e a COVAX, que permitirá que um número total de 116 milhões de habitantes locais sejam vacinados ¹⁵³ . |

| | | | | |
|---------------------------------------|---|-------------|--------------|---------|
| 9 | <u>The Gamaleya National Center of Epidemiology and Microbiology</u> | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | The Gamaleya National Center of Epidemiology and Microbiology; Health Ministry of the Russian Federation, Landsteiner Scientific, Dr. Reddy's Laboratories, LAXISAM, Trinity Pharmaceuticals, Biogeneric Pharma, União Química | | | |
| País | Rússia | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | "Sputnik V" / Gam-Covid-Vac / Gam-Covid-Vac-Lyo | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em vetor viral não replicante | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase III | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04530396 | Fase III | Rússia | 2 doses |
| | NCT04564716 | Fase III | Bielorrússia | 2 doses |
| | NCT04640233 | Fase II/III | Índia | 2 doses |
| | NCT04587219 | Fase II | Rússia | 2 doses |
| | NCT04437875 NCT04436471 | Fase I/II | Rússia | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo de fase III (NCT04530396) caracteriza-se por ser um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, envolvendo 40.000 voluntários na Rússia, com idade indivíduos com mais de 18 anos, para avaliar a eficácia, imunogenicidade e segurança da vacina "Gam-Covid-Vac", administrada por via intramuscular em duas doses (dias 0 e 21). O estudo iniciou 07/09/2020. O estudo de fase III (NCT04564716) caracteriza-se por ser um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico | | | |

| | |
|---------------------------|---|
| | <p>na Bielorrússia em 100 voluntários, com idade entre 18 e 60 anos, para avaliar a eficácia, imunogenicidade e segurança da vacina "Gam-Covid-Vac", administrada por via intramuscular em duas doses (dias 0 e 21). O estudo iniciou em 28/09/2020.</p> <p>O estudo de fase II/III, registrado sob o código NCT04640233, refere-se a um ensaio clínico adaptativo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, paralelo e multicêntrico, que tem como objetivo avaliar a segurança e a imunogenicidade da vacina Gam-COVID-Vac contra infecção por SARS-Cov-2, administrada por via intramuscular em duas doses (dias 0 e 21), em 1.600 indivíduos saudáveis indianos.</p> <p>O estudo de fase II (NCT04587219) caracteriza-se por ser ensaio clínico prospectivo não randomizado aberto, envolvendo 110 voluntários com mais de 60 anos, para avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina "Gam-Covid-Vac", administrada por via intramuscular em duas doses (dias 0 e 21), na Rússia. O estudo iniciou em 22/10/2020.</p> <p>O estudo de fase I/II (NCT04437875 e NCT04436471) caracteriza-se por ser ensaio clínico aberto de segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina liofilizada "Gam-Covid-Vac Lyo", administrada por via intramuscular, em 38 voluntários saudáveis, com idade entre 18 e 60 anos. O estudo iniciou em 17/07/2020.</p> |
| Publicações | <p>Em 04/09/2020, foi publicado um artigo no periódico <i>The Lancet</i>¹⁵⁴ com os resultados de um ensaio clínico de fase I/II, aberto, não randomizado, cujo objetivo foi avaliar a segurança e a imunogenicidade da vacina que compreende dois componentes do vetor de adenovírus recombinante dos tipos 26 e 5 que levam o gene da glicoproteína S do Sars-CoV-2 (rAd26-S e rAd5-S). A vacina foi fabricada com duas formulações, congelada (Gam-Covid-Vac) e liofilizada (Gam-Covid-Vac-Lyo). Na fase 1 com n=36 participantes, dose única e acompanhamento de 28 dias, 18 voluntários receberam as vacinas congeladas rAd26-S (n = 9) e rAd5-S (n = 9) e 18 receberam as vacinas liofilizada rAd26-S (n = 9) e rAd5-S (n = 9). Na fase 2 com n=40 participantes e com duas doses e acompanhamento de 42 dias, 20 participantes receberam a vacina congelada rAd26-S no dia 0 e a vacina rAd5-S no dia 21, e 20 voluntários receberam a vacina liofilizada rAd26-S no dia 0 e a vacina rAd5-S no dia 21. Nenhum evento adverso grave foi relatado, para ambas as formulações, e todos os pacientes estavam clinicamente bem ao longo do estudo. Durante as fases 1 e 2 para ambas as formulações se observou IgG específico para Sars-CoV-2, no dia 14, em torno de 85% dos participantes após administração das vacinas. No dia 21, 100% dos participantes apresentaram IgG específico para SARS-CoV-2. As respostas imunes celulares mostraram a formação de células específicas do antígeno de células T auxiliares (CD4 +) e T-killer (CD8 +), e um aumento na concentração de secreção de interferon-γ em células mononucleares do sangue periférico, em 100% dos voluntários. Além disso, com proliferação celular média de 2,5% (CD4+) e 1,3% (CD8+) com a formulação congelada, e uma proliferação celular média de 1,3% (CD4+) e 1,1% (CD8+) com a formulação liofilizada. Os autores concluíram neste estudo que a candidata à vacina heteróloga baseada em rAd26-S e rAd5-S é segura, bem tolerada e induz forte resposta humoral e celular.</p> |
| Outras informações | <p>Em 11/08/2020, a vacina "Sputnik V" produzida pelo Centro de Investigação de Microbiologia e Epidemiologia de N.F. Gamaleya obteve</p> |

a Certidão de Registro do Ministério da Saúde da Rússia e assim torna-se a primeira vacina contra a Covid-19 registrada no mundo¹⁵⁵.

Em 12/08/2020, o Governo do Estado do Paraná assina acordo de cooperação técnica e científica com o Fundo de Investimentos Diretos da Rússia (*Russia Direct Investment Fund* - RDIF) com possibilidade de desenvolvimento do ensaio clínico e eventual produção da vacina contra a Covid-19 no Estado, por meio do Instituto de Tecnologia do Paraná (Tecpar)¹⁵⁶.

Em Reunião Técnica ocorrida na Câmara dos Deputados do Brasil, em 26/08/2020¹⁵⁷, o Instituto Gamaleya e RDIF informam que estão nos preparativos para envio de documentos e dados dos estudos de fase I e fase II para submissão à Anvisa, com vistas a obter a aprovação para a realização de estudos clínicos de fase III no Brasil. Devido à configuração da vacina, constituída com adenovírus diferentes (tipo 5 e tipo 26) em cada uma das doses, a produção exige capacidades produtivas diferentes. O Fundo de Investimentos Diretos da Rússia (RDIF), afirmou que a Rússia deverá produzir 200 milhões de doses de vacina, metade para a América Latina e metade para a Índia¹⁵⁸.

Em 09/09/2020, o RDIF e a empresa farmacêutica *Landsteiner Scientific*, comunicam o acordo de fornecimento ao México de 32 milhões de doses da vacina, o que corresponde a 25% da população mexicana¹⁵⁵.

Em 11/09/2020, o RDIF e o Governo da Bahia assinaram um acordo de cooperação para o fornecimento de até 50 milhões de doses da vacina russa Sputnik V. O acordo permitirá que a Bahia, por meio da Bahiafarma, comercialize a vacina em território brasileiro após a aprovação pelos órgãos reguladores do Brasil¹⁵⁹.

Em 16/09/2020, o Fundo de Investimentos Diretos da Rússia (RDIF) e *Dr. Reddy's Laboratories Ltd*, divulgam acordo de cooperação para ensaios clínicos e fornecimento 100 milhões de doses da vacina para a Índia, após receber a aprovação regulatória¹⁶⁰.

Em 25/09/2020, a LAXISAM, empresa farmacêutica da República do Uzbequistão, realiza acordo com o RDIF para o fornecimento de até 35 milhões de doses da vacina, após aprovação regulatória¹⁶¹.

Em 29/09/2020, a *Trinity Pharmaceuticals*, distribuidora farmacêutica no Nepal, acorda com o RDIF o fornecimento ao país de 25 milhões de doses da vacina "Sputnik V"¹⁶².

Em 30/09/2020, a *Pharco*, farmacêutica do Egito, informa que pretendem garantir o fornecimento de 25 milhões de doses da vacina russa para o Egito¹⁶³.

Em 02/10/2020, o RDIF anuncia a entrega do primeiro lote da vacina russa à Venezuela para ensaio clínico com aproximadamente 2.000 voluntários¹⁶⁴.

Em 12/10/2020 o Ministério da Saúde dos Emirados Árabes Unidos aprova o ensaio clínico de Fase III da vacina "Sputnik V"¹⁶⁵.

Em 19/10/2020, no Brasil, o grupo União Química informa que planeja apresentar à Anvisa os resultados dos testes clínicos da vacina russa no início de novembro, a fim de solicitar o registro da vacina no Brasil¹⁶⁶. A empresa informa que já firmou contrato para ser o produtor da vacina para o Brasil e para toda a América Latina, a partir da autorização da Anvisa e concessão do registro da vacina¹⁶⁷.

| | |
|--|---|
| | <p>O Cazaquistão assinou um acordo com a Rússia a fim de obter a vacina russa para a Covid-19 assim que os testes clínicos forem concluídos¹⁶⁸. Em 27/10/2020, o RDIF informa que enviou pedido de pré-qualificação à Organização Mundial da Saúde (OMS) para o procedimento de registro acelerado (Lista de Uso de Emergência, EUL) e pré-qualificação da vacina 'Sputnik V'¹⁶⁹.</p> <p>Em 30/10/2020, o Fundo de Investimentos Diretos da Rússia (RDIF), a empresa União Química e o Governo do Estado do Paraná anunciam que foi realizada a pré-submissão à Anvisa dos documentos preliminares para registrar a vacina russa "Sputnik V" em conformidade com os procedimentos regulatórios brasileiros¹⁷⁰.</p> <p>Em 11/11/2020, o RDIF anuncia em comunicado <i>press release</i> os dados preliminares do estudo de fase III, com 40 mil voluntários. O estudo avaliou a eficácia em mais de 16 mil voluntários, 21 dias após receber a primeira dose da vacina ou placebo. Com base na distribuição de 20 casos confirmados nos grupos que receberam placebo ou vacina, foi determinado que a eficácia da Sputnik V é de 92%. De acordo com a nota, os dados serão disponibilizados por pesquisadores do Centro Gamaleya em uma publicação científica revisada por pares¹⁷¹.</p> <p>Em 13/11/2020, a GL Rapha Co., Ltd., empresa de biotecnologia da Coreia do Sul, e o RDIF anunciam um acordo para produzir mais de 150 milhões de doses da vacina. A previsão é de que as vacinas sejam exportadas para o mercado global a partir de janeiro de 2021¹⁷².</p> <p>Em 18/11/2020 a Anvisa realizou uma reunião com representantes da Rússia e da empresa União Química em que esclareceu dúvidas sobre a realização de estudo clínico da vacina Sputnik V e sobre os procedimentos necessários para a submissão de pedido de registro desta vacina no Brasil¹⁷³.</p> |
|--|---|

| 10 | Novavax | | | |
|---------------------------------------|---|-----------|-------------------------------------|--------------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Novavax Inc., Emergent Biosolutions Inc., Takeda Pharmaceutical Company, <i>Coalition of Epidemic Preparedness Innovations</i> (CEPI), FUJIFILM Diosynth Biotechnologies, Serum Institute of India, Gavi, Bill & Melinda Gates Foundation | | | |
| País | Estados Unidos | | | |
| Nome da vacina | NVX-CoV2373/ COVOVAX | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em subunidade proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase III | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04583995 EudraCT 2020-004123-16 | Fase III | Reino Unido | 2 doses |
| | NCT04611802 | Fase III | Estados Unidos, México e Porto Rico | 2 doses |
| | NCT04368988 | Fase I/II | Estados Unidos e Austrália | 1 ou 2 doses |
| | NCT04533399 | Fase II | África do Sul | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | Os estudos de fase III, registrados sob os números NCT04583995 e EudraCT 2020-004123-16, caracterizam-se como ensaio clínico | | | |

randomizado, cego para o observador, controlado por placebo, para avaliar eficácia e segurança da vacina, administrada em 2 doses por via intramuscular, em participantes adultos com idade entre 18 e 84 anos. O recrutamento começou em 28/09/2020, com amostra estimada de 9.000 voluntários no Reino Unido. Em 17/11/2020, o número da amostra para este estudo foi atualizado para 15.000 voluntários.

O estudo de fase III, registrado sob o número NCT04611802, caracteriza-se como um ensaio clínico randomizado, cego para o observador, controlado por placebo, para avaliar eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina NVX-CoV2373, administrada a pacientes adultos com idade ≥ 18 anos, por via intramuscular, em duas doses, com intervalo de 21 dias entre as doses. A amostra estimada é de 30.000 participantes nos EUA, México e Porto Rico.

O estudo de fase I/II (NCT04368988), caracteriza-se como ensaio clínico randomizado, cego para observador, controlado por placebo, para avaliar segurança e imunogenicidade da vacina, administrada em 1 ou 2 doses por via intramuscular, em adultos saudáveis com idade entre 18 e 84 anos. O recrutamento iniciou em 25/05/2020, com amostra estimada de 1.419 participantes nos Estados Unidos e na Austrália.

O estudo de fase II (NCT04533399), caracteriza-se como ensaio clínico randomizado, cego para observador, controlado por placebo, para avaliar eficácia, imunogenicidade e segurança da vacina, em adultos sem HIV, com idade entre 18 e 84 anos, e para avaliar segurança e imunogenicidade em adultos com HIV, com idade entre 18 e 84 anos. Serão administradas 2 doses da vacina, por via intramuscular. O recrutamento iniciou em 17/08/2020, com amostra estimada de 4.400 participantes na África do Sul.

Outras informações sobre o estudo:

Em 13/05/2020, durante um *webcast* do *World Vaccine Congress*, a Novavax apresentou os dados de estudos em babuínos, que mostraram que doses únicas de NVX-CoV2373, com o adjuvante Matrix-M, levaram a títulos de neutralização mais altos do que uma ou duas imunizações sem o adjuvante. A neutralização foi medida usando um ensaio de efeito citopático¹⁷⁴.

Em 20/07/2020, a Novavax mostrou, a partir de um comunicado *press release*, que a candidata à vacina NVX CoV2373 induzia animais, em estudos pré-clínicos, a produzir anticorpos neutralizantes contra Sars-CoV-2, bloqueando a entrada do vírus na célula. A empresa também mostrou que Matrix-M aumenta a imunogenicidade¹⁷⁵.

Em 24/09/2020, foi informado pelo desenvolvedor, a partir de comunicado de *press release*, que o estudo de fase III iniciou no Reino Unido e foi desenhado para incluir pelo menos 25% dos participantes com mais de 65 anos, bem como priorizar os grupos mais afetados pela Covid-19, incluindo minorias raciais e étnicas. Além disso, até 400 participantes receberão uma vacina licenciada contra a influenza sazonal como parte de um subestudo de coadministração. A análise de eficácia primária será orientada a eventos com base no número de participantes com Covid-19 sintomática ou moderada/grave. Uma análise

| | |
|--------------------|---|
| | intermediária será realizada quando 67% do número desejado desses casos forem atingidos. A vacina tem um perfil de manuseio favorável em formulação líquida não congelada, que pode ser armazenada entre 2°C e 8°C ¹⁷⁶ . |
| Publicações | <p>Em 30/07/2020, foi disponibilizado, em formato de <i>preprint</i>¹⁷⁷, um manuscrito com os dados do estudo pré-clínico realizado em modelo animal de primatas não humanos e em camundongos da candidata à vacina. Esta é produzida com subunidade proteica do Sars-CoV-2 (NVX-CoV2373) do comprimento total da proteína <i>spike</i> (S). A NVX-CoV2373 S, quando purificada, forma nanopartículas de tamanho de 27.2nm, que são termoestáveis e se ligam com alta afinidade no receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2). Em modelos de primatas não humanos e em camundongos, quando administrado em baixa dose, a NVX-CoV2373, juntamente com o adjuvante Matrix-M, induz uma resposta com titulações de anticorpos anti-S IgG, que está associado ao bloqueio da ligação no receptor ECA2, neutralização do vírus e a proteção contra Sars-CoV-2 em camundongos desafiados. Ainda em camundongos, não apresentou nenhuma evidência de doença respiratória associada à vacina. A NVX-CoV2373 também induz células T CD4 + e CD8 + multifuncionais, células T auxiliares foliculares T CD4 + (Tfh) e a geração de células B do centro germinativo específico do antígeno (GC) no baço. Estes resultados apoiam a avaliação clínica de segurança e da imunogenicidade da fase I/II que se encontra em andamento da vacina NVX-CoV2327 com Matrix-M. Este estudo está registrado na plataforma de estudos clínicos com o número NCT04368988.</p> <p>Em 06/08/2020, foi disponibilizado, em formato de <i>preprint</i>¹⁷⁸, um manuscrito com os dados da primeira parte de um estudo de fase I/II, randomizado, controlado por placebo e cego pelo observador, para avaliar a segurança e imunogenicidade de doses de 5 e 25 µg de NVX-CoV2373, com ou sem adjuvante Matrix-M1 (dose de 50 µg), em adultos saudáveis com menos de 60 anos de idade. Após teste de reatogenicidade, os participantes foram aleatoriamente designados, de maneira cega, para um dos cinco grupos de vacinas. Cada participante recebeu duas injeções intramusculares da vacina experimental ou placebo, nos dias 0 e 21. A análise incluiu 134 participantes randomizados. Todos receberam sua primeira vacinação no dia 0. Destes, exceto três, receberam sua segunda vacinação pelo menos 21 dias depois. A reatogenicidade geral foi leve e as vacinas foram bem toleradas. Após a primeira vacinação, a reatogenicidade local foi mais frequente nos regimes NVX-CoV2373/Matrix-M1, e os eventos sistêmicos, menos frequentes, também foram observados com maior frequência nos regimes NVX-CoV2373/Matrix-M1. Após a segunda vacinação, o NVX-CoV2373/Matrix-M1 induziu maior reatogenicidade local e sistêmica, mas a maioria dos sintomas relatados permaneceu no grau ≤1. Ao ensaio de ELISA, as médias geométricas de IgG anti-spike IgG (GMEUs) estavam baixas no dia 0. No dia 21, ocorreram respostas robustas para todos os regimes NVX-CoV2373/Matrix-M1, com aumentos médios das dobras geométricas (GMFR) excedendo os</p> |

induzidos pelo NVX-CoV2373, sem adjuvante, em 10 vezes. Dentro de 7 dias após a segunda vacinação com NVX-CoV2373/Matrix-M1 (dia 28), as GMEUs aumentaram oito vezes mais as respostas observadas na primeira vacinação. Em 14 dias (dia 35), as respostas dobraram novamente. Uma única vacinação com NVX-CoV2373/Matrix-M1 alcançou níveis similares de GMEU em pacientes com Covid-19 assintomáticos (expostos), enquanto uma segunda vacinação atingiu níveis que excederam em seis vezes o soro convalescente de pacientes com Covid-19 tratados ambulatorialmente. Após a primeira vacinação, o GMFR foi, aproximadamente, cinco vezes maior com o NVX-CoV2373 / Matrix-M1 do que o NVX-CoV2373 sozinho. As segundas vacinações com adjuvante induziram um aumento de mais de 100 vezes quando comparado às vacinas sem adjuvante. As respostas das células T em 16 participantes mostraram que os regimes NVX-CoV2373/Matrix-M1 induziram respostas de células T CD4 + polifuncionais específicas em termos de produção de IFN- γ , IL-2 e TNF- α após a estimulação. Os autores concluem que os regimes de duas doses de 5 e 25 μ g de NVX-CoV2373/Matrix-M1 foram bem tolerados e induziram as respostas imunes robustas com altos níveis de anticorpos neutralizantes. Esses achados sugerem que a vacina pode conferir proteção e apoiar a transição para avaliações de eficácia para testar essa hipótese. As publicações de resultados de estudos pré-clínicos e resultados preliminares de estudo clínico (fase I/II) demonstraram segurança e imunogenicidade da vacina e apoiam a realização de estudos subsequentes de fase III.

Em 02/09/2020 foi publicado um artigo¹⁷⁹, no periódico *New England Journal of Medicine*, com os resultados do ensaio clínico de fase I/II, randomizado, controlado, cego, para avaliar a segurança e imunogenicidade de 5 μ g e 25 μ g de rSars-CoV-2 (a NVX-CoV2373) com ou sem Adjuvante Matrix-M1 (dose de 50 μ g) em adultos saudáveis, menores de 60 anos de idade. Dos 131 participantes que receberam injeções, 23 receberam placebo (grupo A), 25 receberam doses de 25 μ g de Sars-CoV-2 (grupo B), 29 receberam doses de 5 μ g de Sars-CoV-2 mais Matrix-M1, incluindo três sentinelas (grupo C); 28 receberam doses de 25 μ g de Sars-CoV-2 mais Matrix-M1, incluindo três sentinelas (grupo D); e 26 receberam uma única dose de 25 μ g de Sars-CoV-2 mais Matrix-M1, seguido por uma única dose de placebo (grupo E). A resposta de títulos IgG dos grupos variaram de 108,5 a 115,6 no dia 1. Na avaliação com 35 dias, os grupos B, C, D e E responderam ativamente à vacina, sendo os grupos C e D os que apresentaram a maior resposta imune (63.160,4 e 47.521,0, respectivamente). Na avaliação de anticorpos neutralizantes, também se observou maiores respostas imunes para os grupos C e D (3.906,3 e 3305,0, respectivamente). Após a primeira vacinação, a reatogenicidade local e sistêmica estava ausente ou leve na maioria dos participantes, porém dois (um do grupo D e outro do grupo E) apresentaram eventos adversos graves (dor de cabeça, fadiga e mal-estar). Após a segunda vacinação, a reatogenicidade local e sistêmica foi ausente ou leve na maioria dos participantes, no entanto, um participante do grupo D teve um evento adverso local grave

| | |
|----------------------------------|---|
| | <p>(sensibilidade) e oito participantes distribuídos por todos os cinco grupos apresentaram eventos adversos graves, sendo as dores articulares e a fadiga os mais frequentes. Os autores concluíram que a candidata à vacina NVX-CoV2373 demonstrou ser segura e desencadeou ótimas respostas imunológicas.</p> <p>Em 20/10/2020 foi publicado os resultados de um estudo molecular no periódico <i>Science</i> referente à integridade conformacional dos componentes usados da proteína <i>spike</i>. Os esforços da vacina contra a síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (Sars-CoV-2), responsável pela atual pandemia de Covid-19, estão focados na glicoproteína de <i>spike</i> do Sars-CoV-2, o principal alvo para anticorpos neutralizantes. O estudo revelou uma conformação de pré-fusão estável do imunógeno da proteína <i>spike</i> com pequenas diferenças na subunidade S1 em comparação com estruturas de ectodomínio dessas proteínas. Este estudo confirma a integridade estrutural do antígeno da proteína <i>spike</i> de comprimento total, bem como fornece uma base para a interpretação das respostas imunes a este imunógeno de nanopartículas multivalentes¹⁸⁰.</p> |
| <p>Outras informações</p> | <p>A companhia informa¹⁸¹ que pretende produzir 100 milhões de doses até o final de 2020 e que há perspectiva de produzir 1 bilhão de doses em 2021. A <i>Coalition for Epidemic Preparedness Innovations</i> (CEPI), está investindo US\$ 384 milhões no projeto da Novavax. A companhia informa¹⁸¹ que pretende produzir 100 milhões de doses até o final de 2020 e que há perspectiva de produzir 1 bilhão de doses em 2021. A <i>Coalition for Epidemic Preparedness Innovations</i> (CEPI), está investindo US\$ 384 milhões no projeto da Novavax.</p> <p>Em 06/08/2020, a <i>Serum Institute of India</i> (SII) anuncia parceria com a Novavax para desenvolvimento e comercialização da vacina para a Índia e países de média e alta renda¹⁸².</p> <p>Em 29/09/2020, o <i>Serum Institute of India</i> (SII), a Gavi e a Fundação Bill & Melinda Gates, firmam uma colaboração para acelerar a fabricação e entrega de até 100 milhões de doses de produtos seguros e vacinas Covid-19 eficazes para a Índia e países de baixa e média renda (LMICs) como parte do Gavi COVAX AMC, um mecanismo dentro do COVAX Facility. O financiamento ajudará a acelerar a fabricação pelo SII das vacinas candidatas da AstraZeneca e Novavax, quando estas obtiverem o licenciamento completo e a pré-qualificação da OMS⁷⁵.</p> <p>Em 27/10/2020, a empresa divulga o protocolo do ensaio clínico de fase III¹⁸³, comunica que está desenvolvendo processos de fabricação em grande escala em vários países e anuncia parceria com a empresa FUJIFILM Diosynth Biotechnologies¹⁸⁴.</p> <p>Em 04/11/2020, a Novavax firma contrato com o governo australiano para fornecer 40 milhões de doses de vacina a partir do primeiro semestre de 2021, após aprovação pela agência reguladora da Austrália (<i>Therapeutic Goods Administration</i> - TGA). A Novavax estabeleceu acordos para o fornecimento da vacina para os Estados Unidos, Reino Unido, Canadá, Austrália, Japão, Coreia do Sul e Índia¹⁸⁵.</p> <p><u>Participação em iniciativas globais de fomento e acesso:</u></p> |

| | |
|--|--|
| | Esta vacina faz parte do portfólio da iniciativa COVAX <i>Facility</i> e também é uma das vacinas contempladas pelo “ <i>Operation Warp Speed</i> ” (OWS). |
|--|--|

| 11 | <u>Bharat Biotech International Ltd</u> | | | |
|---------------------------------------|---|-----------|-------|---------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Bharat Biotech International Ltd, Indian Council of Medical Research (ICMR)/National Institute of Virology (NIV), Virovax LLC | | | |
| País | Índia | | | |
| Nome da vacina | Covaxin/ BBV152 (A, B, C, D) | | | |
| Plataforma tecnológica | Vírus inativado | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase III | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04641481 CTRI/2020/11/028976 | Fase III | Índia | 2 doses |
| | NCT04471519 CTRI 2020/07/026300 | Fase I/II | Índia | 2 doses |
| | CTRI/2020/09/027674 | Fase I/II | Índia | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo de fase III, registrado sob os códigos NCT04641481 e CTRI/2020/11/028976, caracteriza-se como um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar eficácia, segurança, imunogenicidade e consistência lote a lote da vacina BBV152B, administrada por via intramuscular, em regime de 2 doses, com intervalo de 28 dias entre as doses, em pessoas com idade acima de 18 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 11/11/2020, com amostra estimada de 25.800 participantes em 22 centros na Índia.</p> <p>O estudo de fase I/II, registrado sob os códigos NCT04471519 e CTRI 2020/07/026300, caracteriza-se, em sua fase II, como um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, para avaliar segurança, reatogenicidade, tolerabilidade e imunogenicidade das vacinas BBV152A e BBV152B, administradas por via intramuscular, em regime de 2 doses, com intervalo de 28 dias entre as doses, em pessoas com idade entre 12 e 65 anos. A fase I refere-se a estudo de escalonamento de dose para avaliar segurança, reatogenicidade, tolerabilidade e imunogenicidade das vacinas BBV152A, BBV152B e BBV152C, administradas por via intramuscular, em regime de 2 doses, com intervalo de 14 dias entre as doses, em pessoas com idade entre 18 e 55 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 13/07/2020, com amostra estimada de 755 participantes na Índia.</p> <p>O estudo de fase I/II, registrado sob o código CTRI/2020/09/027674, caracteriza-se, em sua fase II, como um ensaio clínico randomizado para avaliar segurança, reatogenicidade, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina BBV152D para avaliar segurança, reatogenicidade, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina BBV152D, administrada por via intradérmica, em regime de 2 doses, com intervalo de 14 dias entre as doses, em pessoas com idade entre 12 e 65 anos. A fase I refere-se a estudo de escalonamento de dose para avaliar segurança, reatogenicidade, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina BBV152D, administrada por via intradérmica, em regime de 2 doses, com intervalo de 14 dias entre as doses, em pessoas com idade entre 18 e 55 anos. O</p> | | | |

| | |
|---------------------------|--|
| | estudo iniciou o recrutamento em 08/09/2020, com amostra estimada de 124 participantes na Índia. |
| Publicações | Em 10/09/2020 foram divulgados, no formato de <i>preprint</i> ¹⁸⁶ , resultados do estudo pré-clínico que avaliou a eficácia protetora e imunogenicidade de uma vacina inativada Sars-CoV-2 (BBV152) em macacos <i>rhesus</i> . Em quatro grupos, foram dispostos 5 animais, totalizando 20 animais. O grupo 1 recebeu placebo e 3 grupos foram imunizados com três diferentes candidatas às vacinas BBV152A(3µg+alum+imidazoquinoline), BBV152B(6µg+alum+imidazoquinoline) e BBV152C (6µg+alum). Em todos os grupos, a administração, tanto do placebo quanto das candidatas, foi no dia 0 e 14, e todos os macacos foram desafiados com Sars-CoV-2 14 dias após a segunda dose. Não foram observados eventos adversos nos macacos imunizados com o regime de duas doses. Observou-se, na terceira semana pós-imunização, uma resposta protetora quando avaliado o aumento dos títulos de anticorpos neutralizantes e IgG específicos contra Sars-CoV-2. A depuração viral, que reflete a eliminação do vírus, foi observada em fluidos de lavado broncoalveolar, esfregaço nasal, esfregaço da garganta e tecidos pulmonares, 7 dias após a infecção por Sars-CoV-2 no grupo dos vacinados, bem como nenhuma evidência de pneumonia foi observada em exame histopatológico. No grupo controle, foram observadas características de pneumonia intersticial, a presença de antígeno viral no epitélio alveolar e macrófagos por imuno-histoquímica. Desta forma, o estudo comprova a imunogenicidade da candidata à vacina de 3µg com adjuvante em regime de duas doses. A candidata BBV152, que apresentou uma imunogenicidade comprovada neste estudo, está sendo avaliada no ensaio clínico de fase I na Índia. |
| Outras informações | Em 15/07/2020, a empresa informa que uma nova série de vacinas virais inativas, BBV152 A, B, C, entra em testes clínicos de Fase 1/2 na República da Índia ³¹ . Três faculdades de medicina do governo de Punjab, Índia, participarão dos testes de Fase III da vacina Covaxin. Em 05/10/2020 a empresa anuncia que usará o adjuvante 'Alhydroxiqum-II' para reforçar a resposta imune e fornecer uma imunidade mais duradoura. A tecnologia está sendo usada sob contrato de licenciamento com a empresa americana ViroVax LLC ¹⁸⁷ . |

| 12 | Medicago Inc. | | | |
|---------------------------------------|---|-------------|--------------|---------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Medicago Inc.; GSK | | | |
| País | Canadá | | | |
| Nome da vacina | CoVLP | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina de partículas semelhantes a vírus (VLP) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase II/III | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04636697 | Fase II/III | Canadá e EUA | 2 doses |
| | NCT04450004 | Fase I | Canadá | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo de fase II/III (NCT04636697) refere-se a um ensaio clínico randomizado, cego e controlado por placebo, que tem como objetivo | | | |

| | |
|---------------------------|--|
| | <p>avaliar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina CoVLP em 30.612 adultos com 18-64 anos e acima de 65 anos, no Canadá e EUA (a depender da autorização da FDA). Os participantes serão acompanhados quanto à segurança e imunogenicidade por um período de 12 meses após a última vacinação. O estudo não iniciou o recrutamento, que estava previsto para novembro de 2020.</p> <p>O estudo fase I (NCT04450004), refere-se a ensaio clínico randomizado, parcialmente cego, com variação de dose, para avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade de vacina candidata, administrada por via intramuscular, em 180 voluntários saudáveis, com idade entre 18 e 55 anos, no Canadá. O estudo iniciou em 10 de julho de 2020 e já terminou o recrutamento em outubro de 2020.</p> |
| Publicações | <p>Em 06/11/2020 foi disponibilizado, em formato de <i>preprint</i>, um manuscrito com resultados de ensaio clínico de fase I, randomizado, cego para o participante e para avaliadores da segurança. Foram avaliadas a imunogenicidade e eventos adversos utilizando um escalonamento de dose da vacina CoVLP (3,75, 7,5 ou 15 µg/dose) administrado por via intramuscular sozinha ou com os adjuvantes CpG1018 ou AS03 em adultos saudáveis (18- 55 anos), em dose única (n=180) ou em duas doses (n=178). Os autores reportam que a CoVLP sem adjuvantes não provocou uma resposta robusta de anticorpos IgG ou de anticorpos neutralizantes (NtAb), mesmo após a segunda aplicação. Ambos os adjuvantes aumentaram significativamente a imunogenicidade, particularmente após a segunda dose. Uma produção significativa de NtAb após a primeira dose foi observada apenas nos grupos CoVLP + AS03. A dose da vacina teve pouco impacto nos níveis de respostas de NtAb alcançados nos grupos CoVLP + AS03. Ambos os adjuvantes também aumentaram as respostas celulares, porém elas tenderam a ser mais altas nos grupos com adjuvante AS03. Os eventos adversos para todas as formulações foram geralmente leves e de curta duração, porém ambos os adjuvantes aumentaram a frequência desses¹⁸⁸.</p> |
| Outras informações | <p>A capacidade de produção informada pela empresa é de 100 milhões de doses até 2021 e cerca de 1 bilhão de doses até 2023¹⁸⁹.</p> <p>Em 23/10/2020, a empresa anuncia acordo para fornecer ao Governo do Canadá até 76 milhões de doses de sua vacina, após a aprovação pela agência governamental <i>Health Canada</i>. A Medicago receberá do governo canadense US\$ 173 milhões para sua pesquisa de desenvolvimento de vacinas e para a construção de uma fábrica na cidade de Quebec¹⁹⁰.</p> <p>Em 10/11/2020 a empresa anuncia que a análise parcial dos resultados de fase I mostraram que, após duas doses, a vacina candidata com adjuvante induziu anticorpos neutralizantes robustos e respostas imunes celulares, propiciando que a vacina seja avaliada em fase II/III. Os resultados estão publicados em base <i>preprint</i>¹⁹¹.</p> <p>Em 12/11/2020 a empresa anuncia, com base nos resultados positivos da Fase 1 e na aprovação das autoridades regulatórias canadenses, a Medicago decidiu lançar o ensaio clínico de Fase 2/3 com o adjuvante pandêmico da GSK. O estudo objetiva confirmar que a formulação escolhida e o regime de dosagem de CoVLP (duas doses de 3,75 µg de CoVLP combinadas com adjuvante pandêmico de GSK dado com 21 dias</p> |

| | |
|--|--|
| | de intervalo) tem uma imunogenicidade aceitável e perfil de segurança em adultos saudáveis de 18-64 anos de idade e em idosos com 65 ou mais anos ¹⁹² . |
|--|--|

Vacinas em estágio de desenvolvimento clínico – fase I/II e fase II

| 1 | Anhui Chongqing Zhifei Biological E Ltd | | | |
|---------------------------------------|--|-----------|-------|-------------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Anhui Chongqing Zhifei Biological E Ltd, Institute of Microbiology Chinese Academy of Sciences | | | |
| País | China | | | |
| Nome da vacina | Informação não encontrada | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em subunidade proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04466085 | Fase II | China | 2 e 3 doses |
| | NCT04550351 | Fase I/II | China | 1 dose |
| | NCT04445194 | Fase I | China | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo de fase II (NCT04466085) refere-se a um ensaio clínico randomizado, cego, controlado por placebo, para avaliar imunogenicidade e segurança de candidata à vacina, administrada por via intramuscular em regime de 2 e 3 doses, com intervalo 30 e 60 dias, respectivamente, em adultos saudáveis, entre 18 e 59 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 12/07/2020, com amostra estimada de 900 participantes na China.</p> <p>O estudo de fase I/II (NCT04550351) refere-se a um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar segurança e tolerabilidade da vacina, administrada por via intramuscular em regime de dose única, em pessoas acima de 60 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 19/08/2020, com amostra estimada de 50 participantes na China.</p> <p>O estudo de fase I (NCT04445194) refere-se a um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar segurança e tolerabilidade da vacina, administrada por via intramuscular em regime de duas doses, em pessoas com idade entre 18 e 59 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 22/06/2020, com amostra estimada de 50 participantes na China.</p> <p><u>Outras informações:</u> Em 20/11/2020, a China, por meio do site governamental <i>National Health Commission of the People's Republic of China</i>, informa que iniciou ensaios clínicos de Fase III com a vacina de subunidade recombinante, na província de Hunan. Os ensaios pretendem recrutar 29.000 voluntários com 18 anos ou mais para um experimento randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, na China, Uzbequistão, Indonésia, Paquistão e Equador¹⁹³.</p> | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| | | | | |
|---------------------------------------|--|-----------|----------------|--------|
| 2 | <u>Aivita Biomedical, Inc.</u> | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Aivita Biomedical, Inc. | | | |
| País | Estados Unidos | | | |
| Nome da vacina | AV-Covid-19 | | | |
| Plataforma tecnológica | Outra | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04386252 | Fase I/II | Estados Unidos | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo de fase Ib/II (NCT04386252) refere-se a um ensaio clínico randomizado para avaliar segurança de candidata à vacina, em adultos acima de 18 anos. O estudo tem amostra estimada de 180 voluntários nos Estados Unidos, e pretende iniciar o recrutamento dos participantes em fevereiro de 2021. | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| | | | | |
|---------------------------------------|---|-----------|----------------|--------|
| 3 | <u>Immunovative Therapies, Ltd.</u> | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Immunovative Therapies, Ltd. | | | |
| País | Estados Unidos | | | |
| Nome da vacina | AlloStim | | | |
| Plataforma tecnológica | Não classificada/identificada | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04441047 | Fase I/II | Estados Unidos | 5doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo de fase I/II (NCT04441047) refere-se a um ensaio aberto para avaliar segurança e eficácia da vacina, administrada em regime de 5 doses, em pessoas maiores de 65 anos. O estudo tem o recrutamento previsto para iniciar em 06/01/2021 e tem amostra estimada de 40 voluntários nos Estados Unidos. | | | |
| Publicações | Em 12/05/2020 foi publicado um artigo, no <i>Journal of Translational Medicine</i> ¹⁹⁴ , que apresenta a justificativa para uma nova abordagem de <i>allo-priming</i> direcionada aos idosos como uma vacina antiviral universal, além de servir para remodelar o sistema imunológico no envelhecimento a fim de reverter a imunossenescência e a inflamação. O <i>allo-priming</i> é realizado usando células ativadas, intencionalmente incompatíveis, ex vivo diferenciadas e expandidas semelhantes a Th1 (AlloStim®) derivadas de doadores saudáveis. Atualmente, é utilizada clinicamente como uma vacina experimental contra o câncer. Várias injeções intradérmicas de AlloStim® criam um título dominante de células de memória Th1 / CTL alo-específicas em circulação, substituindo o domínio de células de memória exauridas do sistema imunológico envelhecido. | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| 4 | <u>Chinese Academy of Medical Sciences</u> | | | |
|---------------------------------------|--|-------------|-------|---------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Chinese Academy of Medical Sciences, West China Second University Hospital, Yunnan Center for Disease Control and Prevention | | | |
| País | China | | | |
| Nome da vacina | Informação não encontrada | | | |
| Plataforma tecnológica | Vírus inativado | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase Ib/IIb | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04470609 | Fase Ib/IIb | China | 2 doses |
| | NCT04412538 | Fase Ia/IIa | China | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo de fase Ib/IIb (NCT04470609) refere-se a um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar segurança e imunogenicidade da vacina, administrada em regime de 2 doses, com intervalo de 28 dias entre as doses, em pessoas acima de 60 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 10/07/2020, com amostra estimada de 471 participantes na China.</p> <p>O estudo de fase Ia/IIa (NCT04412538) refere-se a um ensaio clínico randomizado, quádruplo-cego, controlado por placebo, para avaliar segurança e imunogenicidade da vacina, administrada em regime de 2 doses, com intervalo de 14 ou 28 dias entre as doses, em pessoas com idade entre 18 e 59 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 15/05/2020, com amostra estimada de 942 participantes na China.</p> | | | |
| Publicações | <p>Em 06/10/2020, foi disponibilizado em formato de <i>preprint</i> um manuscrito com resultados de um ensaio clínico de fase I, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Os autores avaliaram a segurança e imunogenicidade após 28 dias da administração de de três doses diferentes de uma vacina com SARS-CoV-2 inativado. Assim, 192 participantes inscritos foram alocados aleatoriamente em uma proporção de 1:1 para receber duas inoculações em um intervalo de 14 dias ou 28 dias, e os indivíduos em cada esquema foram alocados em uma proporção de 1: 1: 1: 1 para receber uma de três doses de vacina (50 EU, 100 EU e 150 EU) ou placebo. Os autores reportam que a vacina foi bem tolerada e não foram observadas preocupações de segurança relacionadas com a dose. No início do estudo, todos indivíduos eram soronegativos e os grupos atribuídos ao esquema 0, 14 mostraram taxas de soroconversão de 55%, 100% e 88%, grupos de dose baixa, média e alta em comparação com o grupo de placebo no dia 7 após o reforço. Já no dia 14, as taxas de soroconversão nos três grupos atingiram 92%, 100% e 96%, respectivamente. Nos grupos atribuídos ao esquema 0, 28, a taxa de soroconversão dos anticorpos neutralizantes atingiu 80%, 96% e 92% no dia 28 após a imunização, com tendência crescente a partir do dia 7 após a imunização¹⁹⁵.</p> <p>Em 09/11/2020 foi publicado na revista <i>Clinical Infectious Diseases</i> artigo com resultados de ensaio clínico de fase II, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Foram avaliadas a imunogenicidade e eventos adversos de uma vacina de vírus inativada administrada em regime de 2 doses, com intervalo de 14 ou 28 dias entre as doses, em 742 voluntários com idade entre 18 e 59 anos. Os autores reportam que houve produção de anticorpos neutralizantes e contra as proteínas S e N virais nos quatro</p> | | | |

| | |
|---------------------------|---|
| | esquemas terapêuticos adotados: 0 – 14 e 0 – 28 dias, em doses médias ou altas da vacina, porém o esquema terapêutico com melhor resposta para ser avaliado em fase III é o de dose alta, administrado aos dias 0 e 14. Não foram relatados eventos adversos graves e os eventos leves sistêmicos (febre e fadiga leve) ocorreram após a administração da segunda dose da vacina ¹⁹⁶ . |
| Outras informações | Informação não encontrada |

| | | | | |
|---------------------------------------|---|------------|----------------|---------|
| 5 | Inovio Pharmaceuticals | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Inovio Pharmaceutical, Beijing Advaccine Biotechnology, VGXI Inc., Richter-Helm BioLogics, Ology Bioservices | | | |
| País | Estados Unidos | | | |
| Nome da vacina | INO-4800 | | | |
| Plataforma tecnológica | Ácido Nucleico (DNA) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/IIa | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04447781 | Fase I/IIa | Coreia do Sul | 2 doses |
| | NCT04336410 | Fase I | Estados Unidos | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo de fase I/IIa (NCT04447781) refere-se a um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina, administrada por via intradérmica, em regime de 2 doses, com intervalo de 28 dias entre as doses, em pessoas com idade entre 19 e 64 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 15/07/2020, com amostra estimada de 160 participantes na Coreia do Sul.</p> <p>O estudo de fase I/II (NCT04336410) refere-se a um ensaio aberto para avaliar segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina, administrada por via intradérmica, em regime de 2 doses, com intervalo de 28 dias entre as doses, em pessoas acima de 18 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 03/04/2020, com amostra estimada de 120 participantes nos Estados Unidos.</p> <p>Em 30/06/2020 foram divulgados os resultados da fase I do ensaio clínico, que contou com a participação de 40 voluntários adultos saudáveis, com idades entre 18 e 50 anos, em dois locais nos EUA. Os resultados demonstraram que o INO-4800, no geral, foi seguro e bem tolerado em todos os participantes de ambas as coortes até a semana 8¹⁹⁷.</p> <p><u>Outras informações:</u></p> <p>Em 16/11/2020, a empresa anuncia que recebeu autorização do FDA para prosseguir com o estudo com a sua vacina candidata. O ensaio clínico de fase II/III, denominado INNOVATE, é um ensaio randomizado, cego, controlado por placebo de segurança e eficácia de INO-4800 a ser conduzido em 400 adultos em 17 centros de pesquisa nos EUA. Até a data de fechamento deste relatório, não havia novos registros para essa candidata na plataforma Clinical Trials.gov¹⁹⁸.</p> | | | |
| Publicações | Em 20/05/2020, foi publicado no periódico <i>Nature Communications</i> ¹⁹⁹ os resultados do estudo pré-clínico em modelo animal de camundongos | | | |

| | |
|----------------------------------|--|
| | <p>e porquinhos-da-índia. A partir de uma experiência prévia com a MERS, foi projetada uma vacina de DNA com o principal antígeno S da superfície do Sars-CoV-2, INO-4800. Essa candidata à vacina resulta em expressão robusta da proteína S <i>in vitro</i>. Observou-se, após a imunização de camundongos e de porquinhos-da-índia com a INO-4800, respostas de células T específicas do antígeno, os anticorpos funcionais que neutralizam a infecção por Sars-CoV-2 e bloqueiam a ligação da proteína <i>spike</i> ao receptor ECA2 e a biodistribuição do direcionamento de Sars-CoV-2 anticorpos para os pulmões.</p> <p>Em 29/07/2020, foi disponibilizado, em formato de <i>preprint</i>, um manuscrito com os resultados de um estudo pré-clínico²⁰⁰ com modelo animal de macacos-<i>rhesus</i>, cujo objetivo foi avaliar a imunogenicidade e a eficácia protetora anamnésica nestes animais com uma vacina intradérmica de DNA com a glicoproteína <i>spike</i> do Sars-CoV-2, INO-4800.</p> <p>Em 29/07/2020, foi disponibilizado, em formato de <i>preprint</i>, um manuscrito com os resultados de um estudo pré-clínico²⁰⁰ com modelo animal de macacos-<i>rhesus</i>, cujo objetivo foi avaliar a imunogenicidade e a eficácia protetora anamnésica nestes animais com uma vacina intradérmica de DNA com a glicoproteína <i>spike</i> do Sars-CoV-2, INO-4800.</p> <p>A vacinação com INO-4800 induziu resposta de células T e de anticorpos neutralizantes contra proteínas <i>spike</i> de Sars-CoV-2, das variantes D614 e o G614 do vírus, este último é o predominantemente circulante. Dez macacos rhesus foram randomizados entre o grupo experimental (5) e o grupo controle (5). O lavado broncoalveolar (lavado de pequenas dimensões pulmonares) foi coletado na semana 8 e foram mensuradas as concentrações de anticorpos no pulmão. Nos dias 1,2,4 e 7 após a exposição ao Sars-CoV-2 foram mensuradas as cargas virais do pulmão. Observou-se que, após 3 meses da vacinação, os animais foram desafiados com o vírus Sars-CoV-2 e obtiveram uma rápida formação da resposta celular B e expansão de células T contra as proteínas do Sars-CoV-2. Tais respostas foram associadas à menor carga viral no pulmão e uma depuração nasal mais rápida do vírus. Esses estudos apoiam o impacto imunológico do INO-4800 na indução de alterações tanto humorais quanto celulares do sistema imunológico adaptativo, que provavelmente são importantes para fornecer proteção contra a doença de Covid-19. Observou-se neste estudo, o impacto na indução de uma imunidade durável e a eficácia na proteção após 13 semanas da imunização. Os autores concluem que, embora o estudo tenha sido realizado com uma pequena coorte de animais, as respostas imunes e a proteção induzidas pela imunização com uma única dose de INO-4800 são promissoras e fornecem informações importantes para o avanço da vacina Sars-CoV-2, que atualmente se encontra em desenvolvimento clínico.</p> |
| <p>Outras informações</p> | <p>Em 08/09/2020, a empresa celebra acordo com a Thermo Fisher e informa que planeja ter 100 milhões de doses de vacina candidata Covid-19 INO-4800 fabricada em 2021²⁰¹.</p> <p>Em 16/11/2020, a empresa informa que sua vacina possui excelente perfil de termoestabilidade, tornando possível realizar a logística de transporte sem requisitos de cadeia de frio congelada¹⁹⁸.</p> <p><u>Participação em iniciativas globais de fomento e acesso:</u></p> <p>Esta vacina faz parte do portfólio da iniciativa COVAX <i>Facility</i> e também é uma das vacinas contempladas pelo “<i>Operation Warp Speed</i>” (OWS).</p> |

| 6 | Genexine, Inc. | | | |
|---------------------------------------|--|------------|---------------|---------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Genexine, Inc., Binex, GenNBio, KAIST, POSTECH | | | |
| País | Coreia do Sul | | | |
| Nome da vacina | GX-19 | | | |
| Plataforma tecnológica | Ácido Nucleico (DNA) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/IIa | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04445389 | Fase I/IIa | Coreia do Sul | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo de fase I/IIa (NCT04445389) refere-se a um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina, administrada por via intramuscular, em regime de 2 doses, com intervalo de 28 dias entre as doses, em pessoas com idade entre 18 e 50 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 17/06/2020, com amostra estimada de 210 participantes na Coreia do Sul. | | | |
| Publicações | Em 10/10/2020 foi disponibilizado em formato <i>preprint</i> um manuscrito com os resultados de um estudo pré-clínico que avaliou a vacina GX-19 em modelo murino e primatas não-humanos. Os autores reportam que em camundongos, a imunização com GX-19 desencadeou não apenas respostas de anticorpos sistêmicos e pulmonares específicos de S, mas também respostas de células T influenciadas por Th1 de uma maneira dose-dependente. Os primatas não humanos vacinados com GX-19 exibiram uma rápida produção de anticorpos neutralizantes, bem como respostas de células T CD4 + e CD8 + multifuncionais. Ademais, quando desafiados 10 semanas após a última vacinação com GX-19, eles não desenvolveram febre e reduziram as cargas virais em comparação com primatas não vacinados ²⁰² . | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| 7 | AnGes, Inc. | | | |
|---------------------------------------|--|-----------|-------|---------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | AnGes, Inc., Osaka University, Cytiva, Brickell Biotech | | | |
| País | Japão | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | AG0301-Covid19 | | | |
| Plataforma tecnológica | Ácido Nucleico (DNA) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04463472 | Fase I/II | Japão | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | Trata-se de um estudo de fase I/II, de centro único, registrado sob o código NCT04463472, não randomizado, aberto e não controlado para avaliar a segurança e imunogenicidade em 30 voluntários com a administração de duas doses por via intramuscular, com intervalo de duas semanas, nos dois grupos de dose (1mg - baixa dose/ 2mg – alta dose) de AG0301-Covid19. Em cada grupo de dose (de baixa e alta) | | | |

| | |
|---------------------------|--|
| | estima-se inclusão de 15 voluntários com 20 a 65 anos. O estudo está sendo realizado no Japão e iniciou em 29/06/2020. |
| Publicações | Informação não encontrada |
| Outras informações | Informação não encontrada |

| 8 | Zydus Cadila Cadila Healthcare Ltd. | | | |
|---------------------------------------|--|-----------|-------|-------------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Zydus Cadila Cadila Healthcare Ltd., The Department of Biotechnology Government of India | | | |
| País | Índia | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | Novel Corona Virus-2019-nCov; ZyCov-D | | | |
| Plataforma tecnológica | Ácido Nucleico (DNA) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | CTRI 2020/07/026352 | Fase I/II | Índia | 2 a 3 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>Trata-se de estudo clínico de fase I/II, randomizado, adaptativo, registrado sob o número CTRI 2020/07/026352 para avaliar a segurança e imunogenicidade da vacina ZyCoV-D administrada por via intradérmica, com um esquema de três doses no grupo intervenção (D0, D28 e D56) e uma única dose no grupo placebo (D0) e com previsão de inclusão neste estudo de 1048 voluntários saudáveis, com idade entre 18 e 55 anos. O estudo está sendo realizado na Índia e iniciou em 13/07/2020.</p> <p><u>Outras informações:</u></p> <p>Em 15/07/2020, o desenvolvedor primário da vacina informa que o recrutamento deste estudo foi iniciado neste dia. A candidata à vacina ZyCoV-D foi considerada segura, imunogênica e bem tolerada nos estudos de toxicidade pré-clínica, induzindo um alto nível de anticorpos neutralizantes em estudos em modelo animal²⁰³.</p> <p>Em 05/08/2020 a empresa anuncia, por meio de comunicado <i>press release</i>, que sua vacina, ZyCoV-D foi considerada segura e bem tolerada no ensaio clínico de Fase I²⁰⁴.</p> | | | |
| Publicações | Informação não encontrada. | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada. | | | |

| 9 | Kentucky BioProcessing, Inc. | | | |
|---------------------------------------|--|-----------|-----|---------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Kentucky BioProcessing, Inc., British American Tobacco | | | |
| País | EUA | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | KBP-201 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em subunidade proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04473690 | Fase I/II | EUA | 2 doses |

| | |
|--------------------------------------|---|
| Detalhes dos ensaios clínicos | Trata-se de um estudo de grupo paralelo de fase I/II, cego, randomizado, controlado por placebo, registrado sob o número NCT04473690 para avaliar a segurança e imunogenicidade da vacina KBP-Covid-19 em 180 adultos de dois grupos de idade, parte A (18 a 49 anos) e parte B (50 a 70 anos), saudáveis, soronegativos e que poderão ser alocados no grupo de intervenção ou no grupo de placebo. Serão randomizados 90 participantes da parte A e 90 participantes da parte B que serão alocados primeiramente no grupo de baixa dose ou placebo e aqueles que estão no grupo intervenção de dose baixa seguirão para o grupo de dose alta, após a avaliação de segurança dos dados do grupo da dose baixa. Serão administradas as duas doses de KBP-Covid-19 por via intramuscular e com o intervalo de 22 dias. O estudo está sendo realizado nos EUA e o recrutamento está programado para iniciar em 14/11/2020. A data prevista de início do estudo foi atualizada para 20/12/2020. |
| Publicações | Informação não encontrada |
| Outras informações | Informação não encontrada |

| 10 | Arcturus Therapeutics | | | |
|---------------------------------------|---|-----------|-----------|--------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Arcturus Therapeutics , Duke-NUS Medical School (Singapore), Catalent, Inc. , Recipharm AB | | | |
| País | Estados Unidos | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | ARCT-021 LUNAR-COV19 | | | |
| Plataforma tecnológica | Ácido Nucleico (RNA) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04480957 | Fase I/II | Singapura | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | Trata-se de um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, adaptativo, registrado sob o número NCT04480957, com escalonamento de dose que avalia a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade de ARCT-021, por via intramuscular, em 92 indivíduos adultos saudáveis. Estudo será realizado em duas partes; na fase I, os níveis crescentes de dose administradas no esquema de dose única em adultos mais jovens (21 a 55 anos) serão avaliados sequencialmente. Com base nos dados de segurança, imunogenicidade e resposta das células T observados nas coortes de escalonamento de dose, os regimes de dose serão selecionados para avaliação posterior na Fase II do estudo com até duas coortes de expansão de adultos com idade entre 21 e 55 anos, ainda em até duas coortes com idosos com idade entre 56 a 80 anos. Estudo realizado em Singapura e iniciou em 04/08/2020. <u>Outras informações:</u> Em 09/11/2020, a empresa anuncia resultados positivos da Fase I/II da candidata ARCT-021 (LUNAR-COV19) para os regimes de dose única e duas doses ²⁰⁵ . | | | |
| Publicações | Em 03/09/2020 foi disponibilizado em formato <i>preprint</i> um manuscrito com os resultados de um estudo pré-clínico em modelo animal de camundongos. A candidata a vacina, denominada LUNAR [®] -COV19, foi capaz de induzir respostas potentes de anticorpos neutralizantes e de | | | |

| | |
|---------------------------|---|
| | células T CD8+ específica ao antígeno viral. A administração intramuscular de uma dose única de 2 µg e 10 µg protegeu completamente os camundongos transgênicos para ECA2 humana tanto da mortalidade quanto da infecção por SARS-CoV-2 ²⁰⁶ . |
| Outras informações | Em 06/11/2020, a empresa informa que foi realizado um acordo com a empresa sueca Recipharm AB para produção da vacina. A Recipharm possui instalações de desenvolvimento e fabricação na França, Alemanha, Índia, Israel, Itália, Portugal, Espanha, Suécia, Reino Unido e nos Estados Unidos ²⁰⁷ . Em 09/11/2020 a empresa anuncia suporte financeiro do Conselho de Desenvolvimento Econômico de Singapura (EDB) no valor de US\$ 220 milhões de dólares e que irá adotar o processo de liofilização da candidata à vacina para os estudos de fase III ²⁰⁵ . |

| | | | | |
|---------------------------------------|---|-----------|--------|---------|
| 11 | Federal Budgetary Research Institution State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector" (FBRI SRC VB VECTOR) | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Federal Budgetary Research Institution State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector" (FBRI SRC VB VECTOR) | | | |
| País | Rússia | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | EpiVacCorona | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em subunidade proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04527575 | Fase I/II | Rússia | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | Trata-se de um estudo simples cego, controlado por placebo, randomizado que avalia a segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina EpiVacCorona em 100 voluntários com idade entre 18-60 anos (fase I-II). Os voluntários poderão ser alocados em um dos três grupos; grupo 1 composto por 14 voluntários e no grupo 2 com 43 voluntários, em ambos serão administradas duas doses EpiVacCorona, por via intramuscular, com um intervalo de 21 dias. O grupo 3 será o comparador placebo em que serão administradas duas doses de soro fisiológico por via intramuscular e será composto por 43 voluntários. O estudo de fase I é aberto e recrutará 14 homens e mulheres entre 18 e 30 anos de idade. O estudo de fase II é randomizado, cego e controlado por placebo, no qual se planeja recrutar 86 voluntários (entre homens e mulheres) com idade entre 18 e 60 anos. Ambos acontecem na Rússia e iniciaram em 27/07/2020. | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| | | | | |
|--------------------------------------|---------------------------|--|--|--|
| 12 | <u>AnGes, Inc.</u> | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | AnGes, Inc. | | | |
| País | Japão | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | AG0302-Covid19 | | | |
| Plataforma tecnológica | Ácido Nucleico (DNA) | | | |

| | | | | |
|---------------------------------------|---|-----------|-------|-------------|
| Fase de desenvolvimento | Fase I/II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04527081 | Fase I/II | Japão | 2 a 3 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | Trata-se de um estudo de fase I / II, de centro único, registrado sob o número NCT04527081, randomizado, aberto e não controlado para avaliar a segurança e a imunogenicidade em 30 voluntários com a administração de um tipo de dose (2mg), por via intramuscular, de AG0302-Covid19 em adultos saudáveis com 20 a 65 anos em três tipos de grupos: o grupo A será composto por 10 voluntários com a administração de duas doses com intervalo de duas semanas, o grupo B será composto por 10 voluntários com a administração de duas doses com intervalo de quatro semanas e grupo C será composto por 10 voluntários com a administração de duas doses com intervalo de quatro semanas entre as doses. O estudo está sendo realizado no Japão e iniciou em 31/08/2020. | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| | | | | |
|---------------------------------------|--|-----------|------|--------------|
| 13 | Instituto Finlay de Vacunas | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Instituto Finlay de Vacunas | | | |
| País | Cuba | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | FINLAY-FR-1; FINLAY-FR-1A | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em subunidade proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | RPCEC00000332 | Fase I/II | Cuba | 2 doses |
| | RPCEC00000338 | Fase I | Cuba | 2 ou 3 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | Trata-se de ensaio clínico randomizado de fase I/II, registrado sob o número RPCEC00000332, cego, com o objetivo de avaliar a segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina candidata FINLAY-FR-1 contra Sars-CoV-2, administrada por via intramuscular em duas doses em 676 voluntários saudáveis com idade entre 19 e 80 anos. Estudo será realizado em Cuba e estima recrutar 676 voluntários saudáveis. O ensaio clínico randomizado de fase I, registrado sob o número RPCEC00000338, caracteriza-se como duplo-cego, com o objetivo de avaliar a segurança, reatogenicidade e imunogenicidade das vacinas candidatas FINLAY-FR-1 e FINLAY-FR-1A, administradas por via intramuscular, em esquema de 2 doses (FINLAY-FR-1) ou 3 doses (FINLAY-FR-1A), em voluntários saudáveis com idade entre 19 e 59 anos. O estudo tem amostra estimada de 60 participantes, em Cuba. <u>Outras informações:</u> Em 26/08/2020, o Instituto Finlay informou que o recrutamento dos 40 participantes do ensaio de Fase I estava concluído e que os participantes passavam bem após 48 horas da administração ²⁰⁸ . | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| | | | | |
|---------------------------------------|---|-----------|-----------|---------|
| 14 | <u>Serum Institute of India Pvt Ltd</u> | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Serum Institute of India Pvt Ltd, Accelagen Pty Ltd, SpyBiotech | | | |
| País | Índia | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | RBD Sars-CoV-2 HBsAg VLP vaccine | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina de partículas semelhantes a vírus (VLP) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | ANZCTR 12620000817943p | Fase I/II | Austrália | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo de fase I/II (ANZCTR 12620000817943p) refere-se a um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, para avaliar segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina, administrada por via intramuscular em regime de 2 doses (0 e 28 dias), em adultos saudáveis entre 18 e 79 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 22/08/2020, com amostra estimada de 280 participantes na Austrália. | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| | | | | |
|---------------------------------------|---|---------|--------------------|-------------|
| 15 | <u>CureVac AG</u> | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | CureVac AG | | | |
| País | Alemanha | | | |
| Nome da vacina | CVnCoV | | | |
| Plataforma tecnológica | Ácido Nucleico (RNA) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04515147 PER-054-20 | Fase II | Peru e Panamá | 1 e 2 doses |
| | NCT04449276 | Fase I | Bélgica e Alemanha | 1 e 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo de fase II, registrado sob os números NCT04515147 e PER-054-20, refere-se a um ensaio para confirmação de dose, controlado, parcialmente cego para o observador, para avaliar segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina, administrada por via intramuscular em 1 ou 2 doses (0 e 28 dias), em adultos saudáveis acima de 18 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 28/09/2020, com amostra estimada de 691 participantes no Panamá e no Peru.</p> <p>O estudo de fase I (NCT04449276) refere-se a um ensaio para determinação de dose, parcialmente cego, controlado por placebo, para avaliar segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina, administrada por via intramuscular, em esquema de 1 e 2 doses, em adultos com idade entre 18 e 60 anos. O recrutamento iniciou em 18/06/2020, com amostra estimada de 284 participantes na Bélgica e na Alemanha.</p> <p><u>Outras informações:</u> Em 23/10/2020, a empresa anuncia os dados de estudos pré-clínicos de sua vacina candidata investigacional SARS-CoV-2, CVnCoV, em ratos e hamsters. A vacina candidata induziu respostas imunes humorais e celulares balanceadas, apresentando altos títulos de anticorpos e ativação de células T muito boa. Além da resposta imune positiva, a</p> | | | |

| | |
|---------------------------|---|
| | <p>vacina candidata induziu níveis favoráveis de citocinas Th1. Além disso, o CVnCoV protegeu de forma eficiente os hamsters contra um desafio viral vivo de SARS-CoV-2 sem evidência de aumento da doença induzida pela vacina²⁰⁹.</p> <p>Em 02/11/2020 a empresa anuncia dados provisórios positivos de um estudo de escalonamento de dose de Fase I em andamento, avaliando a segurança, reatogenicidade e imunogenicidade de CVnCoV, sua vacina candidata de investigação SARS-CoV-2. A vacina foi bem tolerada em todas as doses testadas (2-12 µg) e induziu forte ligação e respostas de anticorpos neutralizantes, além da primeira indicação de ativação de células T. A CVnCoV também está sendo avaliada em um ensaio clínico de Fase IIa em adultos mais velhos no Peru e no Panamá. O estudo de Fase I recrutou até o momento mais de 250 indivíduos saudáveis com idade entre 18 e 60 anos. Os indivíduos foram vacinados por via intramuscular com CVnCoV em níveis de dose crescentes de 2, 4, 6, 8 e 12 µg nos dias 1 e 29. Por nível de dose, o estudo incluiu até 10 participantes que haviam testado previamente positivo para uma infecção COVID-19 para avaliar melhor a segurança e imunogenicidade de CVnCoV nesta subpopulação. Segundo o fabricante, os dados apoiam a decisão de avançar a dose de 12 µg no próximo estudo de Fase 2b/3²¹⁰. O estudo de confirmação de dose, intitulado CV-NCOV-002, está sendo conduzido no Peru e no Panamá e envolverá um total de 690 participantes saudáveis em dois grupos distintos: adultos mais velhos com 61 anos ou mais e participantes mais jovens de 18 a 60 anos¹⁹⁷.</p> |
| <p>Publicações</p> | <p>Em 23/10/2020, foi disponibilizado em formato de <i>preprint</i>²¹¹ um manuscrito com resultados do estudo pré-clínico cujos dados descreveram a imunogenicidade e eficácia protetora de CVnCoV em camundongos e <i>hamsters</i>. Esta vacina foi projetada para expressão máxima de proteínas e ativação imunológica balanceada. O CVnCoV é composto de nanopartículas de lipídios (LNP) não modificadas quimicamente e a sequência de mRNA produzida por engenharia genética codifica a proteína S de comprimento total com duas mutações de prolina (S-2P). Dentre os resultados, obteve-se a indução de uma resposta imune balanceada após a injeção de CVnCoV que não exibiu uma tendência para IFN γ ou IL4, IL-5 e IL-13, indicativos de uma resposta TH1 e TH2, respectivamente e baixos níveis de citocinas pró-inflamatórias (IL-06 e IF α). A fim de determinar o impacto da imunização, foram administradas duas doses nos dias d0/d28, d7/d28, d14/d28 ou d21/d28. As doses foram de 0,25 µg, 1 µg ou 4 µg. Portanto como resultados, demonstrou-se a produção de uma forte resposta imune com altos títulos de anticorpos neutralizantes em camundongos e hamsters, bem como uma robusta resposta celular de T CD4+ e T CD8+. De acordo com os autores, um ponto de suma importância foi a proteção pulmonar de hamsters quando desafiados com Sars-CoV-2. Além disso, foi avaliado o agravamento da doença pela administração da vacina e não foi encontrada nenhuma evidência quanto o aumento da replicação viral ou inflamação exacerbada, bem como nenhum dano causado pelo vírus em órgãos alvos avaliados. Os autores concluem que a partir dos dados apresentados, a candidata à vacina CVnCoV demonstra fortes evidências de um perfil de segurança favorável e de ação contra Sars-CoV-2.</p> |

| | |
|----------------------------------|---|
| | <p>Em 09/11/2020, foi disponibilizado em formato de <i>preprint</i> um manuscrito com resultados de um ensaio clínico de fase I, que buscou avaliar a reatogenicidade e imunogenicidade da vacina CVnCoV. Assim, 245 voluntários foram aleatorizados para receber as dosagens de 2ug, 4ug, 6ug, 8ug, 12ug da vacina CVnCoV ou placebo em duas doses, com 28 dias de intervalo entre doses. Nenhum evento adverso grave foi relacionado à administração da vacina. Eventos adversos de menor severidade, como febre, dor de cabeça, fadiga e dor no local da aplicação foram observados de maneira dose-dependente. Na avaliação de imunogenicidade das vacinas, os autores demonstraram que os valores de IgG variaram de 6 a 28% de forma dose-dependente, no dia 29 (quatro semanas após a vacinação dos voluntários). No dia 36, 7 dias após a segunda dose, houve um aumento mais acentuado em todos os grupos vacinais com soroconversão de 49-82%. Esta taxa aumentou para 79-91% no dia 43. Como conclusão, com base na necessidade de equilibrar adequadamente um perfil de reatogenicidade aceitável com uma forte resposta imune na faixa de soros convalescentes, a dosagem de 12 µg foi selecionada para investigação adicional em estudos de fase II e III, mais notavelmente em um estudo de fase IIb/III para avaliar a eficácia e segurança em 36.500 participantes²¹².</p> |
| <p>Outras informações</p> | <p>Em 04/09/2020, o Ministério Federal Alemão de Educação e Pesquisa (BMBF) informa que irá repassar à empresa, 252 milhões de euros para apoiar o desenvolvimento de sua vacina candidata Covid-19²¹³.</p> <p>Em 20/07/2020, a empresa anuncia parceria com a GSK para desenvolvimento de vacinas e anticorpos monoclonais. A CureVac será responsável pelo desenvolvimento pré-clínico e clínico por meio dos ensaios da Fase I desses projetos, após os quais a GSK será responsável pelo desenvolvimento e comercialização²¹⁴.</p> <p>Em 04/09/2020, o Ministério Federal Alemão de Educação e Pesquisa (BMBF) informa o repasse de 252 milhões de euros para apoiar o desenvolvimento de sua vacina candidata contra Covid-19²¹³.</p> <p>Em 12/11/2020, a empresa anuncia que a CVnCoV, permaneceu estável e dentro das especificações definidas, por pelo menos três meses, quando armazenada em uma temperatura de 5 °C e por até 24 horas como vacina pronta para uso, quando armazenada em temperatura ambiente²¹⁵.</p> <p>Em 16/11/2020 anuncia acordo com a Comissão Europeia para compra antecipada da vacina CVnCoV. O contrato proporcionará aos Estados membros da União Europeia até 225 milhões de doses da vacina e inclui a opção de compra adicional de 180 milhões de doses. Espera-se que as doses de vacina sejam produzidas tanto na fábrica interna da CureVac, na Alemanha, bem como em uma ampla rede de fabricação europeia²¹⁶.</p> <p>Em 17/11/2020 a empresa anuncia que uma instalação de produção em grande escala adicional, apoiada pelo Banco Europeu de Investimento, na sede da CureVac em Tübingen está em desenvolvimento. Ademais, informa que a rede de manufatura da vacina pela CureVac alavancará experiência e capacidade em toda a Alemanha, França, Holanda, Bélgica, Espanha e Áustria, bem como, potencialmente, Suécia, Polônia, Itália e Irlanda²¹⁷.</p> |

| | |
|--|--|
| | Participação em iniciativa global de acesso: Esta vacina faz parte do portfólio da iniciativa COVAX Facility. |
|--|--|

| 16 | <u>Research Institute for Biological Safety Problems</u> | | | |
|---------------------------------------|--|-----------|-------------|-------------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Research Institute for Biological Safety Problems, National Scientific Center for Phthisiopulmonology of the Republic of Kazakhstan | | | |
| País | Cazaquistão | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | QAZCovid-IN®-Covid-19 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vírus inativado | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04530357 | Fase I/II | Cazaquistão | 1 e 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo de fase I/II, registrado sob o código NCT04530357, caracteriza-se, em sua fase II, como um ensaio clínico randomizado, aberto, para avaliar segurança e imunogenicidade da vacina, administrada por via intramuscular, em esquema de 1 ou 2 doses (0 e 21 dias), em pessoas com idade acima de 18 anos. A fase I refere-se a um ensaio clínico randomizado, cego, controlado por placebo, para avaliar segurança, aceitabilidade e imunogenicidade da vacina, administrada por via intramuscular, em esquema de 2 doses, com intervalo de 21 dias entre as doses, em pessoas com idade entre 18 e 50 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 19/09/2020, com amostra estimada de 244 participantes no Cazaquistão. | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Um laboratório em Almaty concluiu os testes pré-clínicos da vacina chamada QazCovid-in, que demonstrou ser segura para testes adicionais em humanos ¹⁶⁸ . | | | |

| 17 | <u>Sanofi Pasteur</u> | | | |
|---------------------------------------|---|-----------|----------------|-------------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Sanofi Pasteur, GlaxoSmithKline (GSK), Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA) | | | |
| País | França | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | Informação não encontrada | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em subunidade proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04537208 | Fase I/II | Estados Unidos | 1 e 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo de fase I/II (NCT04537208) refere-se a um ensaio clínico randomizado, quadruplo-cego, controlado por placebo, para avaliar imunogenicidade e segurança da vacina, administrada por via intramuscular, em esquema de 1 e 2 doses (0 e 21 dias), em adultos maiores de 18 anos. O recrutamento iniciado em 03/09/2020, com amostra estimada de 440 participantes nos Estados Unidos. | | | |

| | |
|----------------------------------|---|
| <p>Publicações</p> | <p>Em 14/10/2020, foi disponibilizado em formato <i>preprint</i>²¹⁸ um manuscrito com os resultados de um estudo pré-clínico realizado com modelo animal de camundongos e de primatas não humanos. Os inúmeros construtos de mRNA que expressam várias conformações estruturais da proteína S, incluindo tipo selvagem (WT), um pré-fusão mutante estabilizado (2P), um mutante do local de clivagem da furina (GSAS) e uma forma mutante dupla (2P / GSAS), foram testadas em um modelo animal pré-clínico quanto à sua capacidade de induzir anticorpos neutralizantes (nAbs). O candidato principal 2P / GSAS foi avaliado em estudos de variação de dose em camundongos e macacos <i>Cynomolgus</i>. A formulação da vacina 2P / GSAS foi a selecionada e designada MRT5500, que eliciu anticorpos neutralizantes (nAbs) potentes que foram mensurados em dois tipos de ensaios de neutralização. Em camundongos, quatro diferentes concentrações de doses foram avaliadas; 0 µg, 2 µg, 1 µg, 5 µg e 10 µg por dose, usando um esquema de vacinação de duas doses, administradas com três semanas de intervalo. A candidata MRT5500 induziu concentrações de anticorpos de ligação dependentes de dose e anticorpos neutralizantes específicos para a proteína <i>spike</i> do Sars-CoV-2. Ocorreu 100% de soroconversão observada em todas as concentrações de dose após administração de uma única dose, e um novo aumento nos títulos foi observado após uma segunda administração de dose. Títulos de anticorpos neutralizantes foram observados em todas as concentrações de dose após receber o regime de administração de duas doses. Nos grupos de dose mais alta (5 µg e 10 µg), os títulos foram detectados após uma administração de MRT5500 e foram mais pronunciados após a segunda administração. Em primatas não humanos (NHPs), três concentrações de dose foram avaliadas; 15 µg, 45 µg e 135 µg por dose, usando um esquema de vacinação de duas administrações, com três semanas de intervalo. A potência do MRT5500 foi avaliada por dois tipos de ensaios de neutralização: neutralização de pseudovírus e micro-neutralização. Após a primeira administração, a maioria dos NHPs desenvolveu anticorpos neutralizantes reativos à proteína <i>spike</i> do Sars-CoV-2 e esses títulos de anticorpos foram ainda maiores após a segunda administração com 100% dos NHPs, atingindo concentrações significativamente mais elevadas que as concentrações de soros convalescentes humanos no dia 35. Além disso, foi demonstrado que camundongos imunizados com MRT5500 e primatas não humanos exibiram uma resposta de células T polarizada por Th1 contra Sars-CoV-2. Um dos principais achados deste estudo é o potencial da candidata à vacina MRT5500 em induzir anticorpos neutralizantes contra Sars-CoV-2. Portanto, os dados apresentados posicionam MRT5500 como uma candidata à vacina viável para a fase clínica de desenvolvimento.</p> |
| <p>Outras informações</p> | <p>O governo americano pagará à Sanofi e à GSK até US \$ 2,1 bilhões para acelerar o desenvolvimento clínico e a fabricação de sua candidata à vacina. A Sanofi espera iniciar o estudo fase III até o final de 2020. Paralelamente, a Sanofi e a GSK estão direcionando a atenção na produção do antígeno e adjuvante com estimativa de produzir 1 bilhão de doses por ano²¹⁹.</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>Em 18/09/2020, a Sanofi e a GSK finalizam acordo de compra antecipada com a Comissão Europeia (CE) para o fornecimento de até 300 milhões de doses da vacina Covid-19, quando aprovada pelos órgãos regulatórios competentes. A UE fornecerá financiamento inicial para apoiar o aumento das capacidades de fabricação da Sanofi e GSK em solo europeu. O antígeno e as doses finais da vacina serão fabricados em países europeus, alavancando as unidades industriais da Sanofi e GSK na Bélgica, Itália, Alemanha e França²²⁰.</p> <p>Em 22/09/2020, a Sanofi e a GSK assinam acordo com o Governo do Canadá para o fornecimento de até 72 milhões de doses da vacina Covid-19 com adjuvante, a partir de 2021²²¹.</p> <p><u>Participação em iniciativa global de fomento:</u> Esta é uma das vacinas contempladas pelo “<i>Operation Warp Speed</i>” (OWS).</p> |
|--|--|

| 18 | <u>Merck Sharp & Dohme Corp</u> | | | |
|---------------------------------------|--|-----------|-----------------------------------|-------------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Merck Sharp & Dohme Corp, Batavia Biosciences, IAVI | | | |
| País | Estados Unidos | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | V-591 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em vetor viral replicante | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04498247 | Fase I/II | Estados Unidos, Áustria e Bélgica | 1 e 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo de fase I/II (NCT04498247) refere-se a um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina, administrada por via intramuscular, em esquema de 1 e 2 doses (0, 56 ou 168 dias), em adultos maiores de 18 anos.</p> <p><u>Outras informações:</u> O recrutamento iniciou em 24/08/2020, com amostra estimada de 260 participantes nos Estados Unidos, Áustria e Bélgica²²².</p> | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | <p><u>Participação em iniciativa global de fomento:</u> Esta é uma das vacinas contempladas pelo “<i>Operation Warp Speed</i>” (OWS).</p> | | | |

| 19 | <u>Israel Institute for Biological Research (IIBR)</u> | | | |
|--------------------------------------|--|--|--|--|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Israel Institute for Biological Research (IIBR) | | | |
| País | Israel | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | IIBR-100 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em vetor viral não replicante | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/II | | | |

| | | | | |
|---------------------------------------|---|-----------|--------|-------------|
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04608305 | Fase I/II | Israel | 1 e 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo de fase I/II (NCT04608305) refere-se a um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, controlado por placebo, para avaliar a segurança, imunogenicidade e eficácia potencial da vacina IIBR-100. A fase I refere-se a estudo de escalonamento de dose para avaliar a segurança da vacina, onde indivíduos (18-55 anos de idade) serão alocados aleatoriamente para receber uma única administração de IIBR-100 em dose baixa, média ou alta ou solução salina (placebo), ou duas administrações de IIBR-100 em dose baixa, ou solução salina, com 28 dias de intervalo. A fase II avaliará a segurança, a imunogenicidade e as taxas de soroconversão dos títulos de anticorpos neutralizantes para SARS-CoV-2, em indivíduos (18-85 anos de idade) alocados aleatoriamente para receber uma única administração de IIBR-100 em dose baixa, média ou alta ou solução salina, ou duas administrações de IIBR-100 em dose baixa (reforço inicial) ou solução salina, com 28 dias de intervalo. O recrutamento iniciou em 28/10/2020, com amostra estimada de 1.040 participantes em Israel. | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| | | | | |
|---------------------------------------|--|---------|-------|---------|
| 20 | Beijing Wantai Biological Pharmacy | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Beijing Wantai Biological Pharmacy, Jiangsu Provincial Center For Disease Control and Prevention (CDC) | | | |
| País | China | | | |
| Nome da vacina | DelNS1-2019-nCoV-RBD-OPT1 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em vetor viral replicante | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | ChiCTR2000039715 | Fase II | China | 2 doses |
| | ChiCTR2000037782 | Fase I | China | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase II (ChiCTR2000039715), refere-se a ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo, para avaliar imunogenicidade e segurança da vacina, em 720 voluntários saudáveis, com idade acima de 18 anos, na China. O estudo está previsto para iniciar em 17/11/2020, mas o recrutamento ainda não começou. O estudo fase I (ChiCTR2000037782), refere-se a ensaio clínico randomizado, controlado por placebo para avaliar a segurança e imunogenicidade da vacina candidata DelNS1-2019-nCoV-RBD-OPT1, em 60 voluntários saudáveis, com idade entre 18 e menores de 60 anos, na China. O estudo foi previsto para iniciar em setembro de 2020, mas o recrutamento ainda não foi iniciado. | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| 21 | Beijing Minhai Biotechnology Co. | | | |
|--------------------------------------|--|---------|-------|--------------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Beijing Minhai Biotechnology Co., Shenzhen Kangtai Biological Products Co.,Ltd., Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention (CDC) | | | |
| País | China | | | |
| Nome da vacina | Informação não encontrada | | | |
| Plataforma tecnológica | Vírus inativado | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase II | | | |
| | ChiCTR2000039462 | Fase II | China | 2 doses |
| | ChiCTR2000038804 | Fase I | China | 2 ou 3 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo clínico de fase II (ChiCTR2000039462), refere-se a ensaio randomizado, duplo-cego, placebo controlado paralelamente, para avaliar a segurança e imunogenicidade da vacina, em 1000 voluntários saudáveis, acima de 18 anos de idade, na China. O estudo estava previsto para iniciar em 27/10/2020, mas o recrutamento ainda não começou.</p> <p>O estudo de fase I (ChiCTR2000038804), refere-se a ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo controlado paralelamente, para avaliar a segurança e imunogenicidade de vacina candidata inativada de Sars-CoV-2 (Vero Cell), em 180 voluntários saudáveis, com 18 anos ou mais de idade, na China. O estudo estava previsto para iniciar em 07/10/2020, mas o recrutamento ainda não começou.</p> | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| 22 | Biological E. Ltd. | | | |
|---------------------------------------|---|-----------|-------|-------------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Biological E. Ltd./ Dynavax Technologies Corporation (Dynavax) e Baylor College of Medicine | | | |
| País | Índia | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | N/A | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em subunidade proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | CTRI/2020/11/029032 | Fase I/II | Índia | 1 e 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo clínico de fase I/II, registrado sob o código CTRI/2020/11/029032, refere-se a um ensaio clínico randomizado, aberto e paralelo, que tem como objetivo avaliar a segurança, tolerabilidade, reatogenicidade e imunogenicidade de 4 formulações da vacina de subunidade proteica adjuvada (RBD) com CpG 1018 (Dinavax) e alúmen, administradas por via intramuscular em voluntários adultos de ambos os sexos, entre 18-55 anos de idade na Fase I e 18-65 anos de idade na fase II. Com base nas considerações gerais de segurança e imunogenicidade, uma das 4 formulações da vacina seguirá para as próximas fases de investigação clínica. O recrutamento iniciou em 16/11/2020, com amostra estimada de 360 participantes na Índia.</p> | | | |

| | |
|---------------------------|---------------------------|
| Publicações | Informação não encontrada |
| Outras informações | Informação não encontrada |

| 23 | West China Hospital of Sichuan University | | | |
|---------------------------------------|--|---------|-------|--------------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | West China Hospital of Sichuan University, Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention (CDC), Zhejiang University | | | |
| País | China | | | |
| Nome da vacina | Sf9 Cell | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em subunidade proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | ChiCTR2000039994 NCT04640402 | Fase II | China | 2 ou 3 doses |
| | NCT04530656 | Fase I | China | 2 ou 3 doses |
| | ChiCTR2000037518 | Fase I | China | 2 ou 3 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo fase II, registrado sob os códigos NCT04640402 e ChiCTR2000039994, refere-se a um ensaio clínico unicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a imunogenicidade e segurança da vacina COVID-19 recombinante (células Sf9) em adultos saudáveis (com idades entre 18-60 e 60-85 anos). Divididos em 8 grupos, os participantes serão submetidos a dois esquemas de imunização (0, 21 dias e 0, 14, 28 dias), duas doses (20µg / 0,5ml, 40µg / 1,0ml) e duas faixas etárias (adultos e idosos). O estudo iniciou o recrutamento em 17/11/2020, com amostra estimada de 960 participantes na China.</p> <p>O estudo fase I, registrado sob os códigos NCT04530656 e CTR2000037518, refere-se a ensaio randomizado, cego, com o objetivo de avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina candidata Sf9 Cell, em 168 voluntários saudáveis, com 18 anos ou mais de idade, na China. O estudo tinha o início previsto para 28/08/2020, mas o recrutamento ainda não começou.</p> | | | |
| Publicações | <p>Em 29/07/2020, foi publicado um artigo, no periódico <i>Nature</i>²²³, com os resultados de um ensaio pré-clínico de uma vacina recombinante, que compreende os resíduos 319-545 S-RBD (domínio de ligação presente na proteína S) que são capazes de induzir uma forte resposta de anticorpo funcional em camundongos, coelhos e primatas não humanos (macaca <i>mulatta</i>) quando imunizados em 7 ou em 14 dias após uma dose única injeção. Nos soros dos animais imunizados foi possível observar que houve um bloqueio na ligação de RBD ao receptor de angiotensina 2, que está expresso na superfície celular, impedindo a infecção pelo pseudovírus Sars-CoV-2 e Sars-CoV-2 vivo <i>in vitro</i>. É importante ressaltar que a vacinação também forneceu proteção em primatas não humanos contra o desafio de Sars-CoV-2 <i>in vivo</i>. Os anticorpos específicos para RBD elevados também foram encontrados no soro de pacientes com Covid-19. Várias vias imunológicas e linfócitos T CD4+ foram implicados na indução da resposta de anticorpos à vacina. Dentre outros achados deste estudo estão: que os anticorpos compartilharam epítomos de ligação comuns aos encontrados em</p> | | | |

| | |
|---------------------------|--|
| | pacientes infectados; que há uma forte atividade neutralizante viral associado a uma boa resposta humoral; que uma vacina com adjuvantes simples, como Alum, podem aumentar ainda mais a resposta imunológica; que mesmo em regime de dose única da vacina já é possível gerar um excelente nível de atividade de neutralização viral; que a vacina pode proteger não humanos primatas do desafio vivo de Sars-CoV-2. Essas descobertas destacam a importância do domínio S-RDB (domínio de ligação ao receptor) no desenho da vacina Sars-CoV-2 e fornece a justificativa para o desenvolvimento de uma vacina protetora, por meio da indução de anticorpos contra o domínio RBD. |
| Outras informações | Informação não encontrada |

Vacinas em estágio de desenvolvimento clínico – fase I

| 1 | <u>Imperial College London</u> | | | |
|---------------------------------------|--|--------|-------------|--------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Imperial College London, VacEquity Global Health (VGH) | | | |
| País | Reino Unido | | | |
| Nome da vacina | saRNA/COVAC-1 | | | |
| Plataforma tecnológica | Ácido Nucleico (RNA) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | ISRCTN17072692 EudraCT2020-001646-20 | Fase I | Reino Unido | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I, registrados sob os códigos ISRCTN17072692/ EudraCT2020-001646-20, referem-se a ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, para avaliar a segurança da vacina candidata COVAC-1, em 320 voluntários saudáveis, com idades entre 18 e 45 (para aumento e avaliação da dose) e 18-75 anos (para avaliação de segurança expandida), no Reino Unido. O recrutamento foi iniciado em 16/06/2020. | | | |
| Publicações | Em 09/07/2020 foi publicado um artigo, no periódico ²²⁴ <i>Nature</i> , com os resultados de um estudo pré-clínico de uma candidata à vacina com um RNA auto amplificador, que codifica a proteína <i>spike</i> Sars-CoV-2 encapsulada dentro de uma nanopartícula lipídica (LNP) como vacina. Estudos anteriores com MERS e SARS elucidaram a necessidade de estabilizar proteínas <i>spike</i> do coronavírus em sua conformação pré-fusão, a fim de servir como imunógeno da vacina. Derivado de um genoma de alfavírus, o RNA auto amplificador (saRNA) codifica a replicase alfaviral e um gene de interesse (GOI), que permite a replicação do RNA quando no citoplasma. O saRNA encapsulado em nanopartículas lipídicas (LNP) é uma plataforma altamente relevante para a produção de vacinas no contexto de uma pandemia global, pois é possível codificar qualquer antígeno de interesse e requer uma dose mínima em comparação ao RNA mensageiro (mRNA). O primeiro RNA terapêutico, formulado no LNP, foi aprovado em 2018 e estabeleceu o precedente para a segurança clínica do RNA formulado pelo LNP. Neste estudo, comparou-se a imunogenicidade do saRNA que codifica a proteína <i>spike</i> do Sars-CoV-2 estabilizada com pré-fusão encapsulada em LNP em | | | |

| | |
|---------------------------|---|
| | <p>camundongos em fase pré-clínica à resposta imune gerada por uma infecção natural em pacientes com Covid-19 recuperados. Foram caracterizadas ambas as respostas: humoral e celular, bem como a capacidade de neutralização de um vírus pseudotipado e do tipo selvagem Sars-CoV-2. Sobre os resultados na produção de anticorpos Th-1 contra Sars-CoV-2: todos os camundongos vacinados com saRNA LNP, mesmo o grupo de 0,01 µg, apresentaram maiores quantidades de IgG específica para Sars-CoV-2 em comparação com os pacientes que se recuperaram da Covid-19. É importante ressaltar que as imunizações de pDNA e saRNA LNP induziram uma resposta influenciada por Th1 em camundongos. Sobre os resultados na produção de anticorpos neutralizantes de pseudo e o tipo selvagem de Sars-CoV-2: tanto os camundongos quanto os pacientes têm correlações positivas entre o nível de anticorpos e a neutralização viral, com $R^2 = 0,88$ e $0,87$ e $p < 0,0001$ e $= 0,0007$ (regressão linear), respectivamente, indicando que altos títulos de anticorpos permitem uma neutralização viral mais eficiente. Nenhum aprimoramento dependente de anticorpo (ADE) foi observado. Respostas celulares e de citocinas ao saRNA LNP Sars-CoV-2: observou-se altas respostas celulares, como caracterizado pela produção de IFN-γ, após re-estimulação com peptídeos Sars-CoV-2. Desta forma, os dados fornecem informações sobre o desenho da vacina e a avaliação da imunogenicidade para permitir uma rápida tradução para a fase clínica.</p> |
| Outras informações | <p>Estabelecido apoio da <i>Morningside Ventures</i>, a <i>VacEquity Global Health</i> (VGH) é uma iniciativa que dispensará <i>royalties</i> e cobrará apenas o preço de custo da vacina candidata do <i>Imperial College</i> no Reino Unido e em países de baixa renda, a fim de acelerar a distribuição global e apoiar novas pesquisas²²⁵.</p> |

| | | | | |
|---------------------------------------|--|--------|-----------|--------|
| 2 | <u>Symvivo Corporation</u> | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Symvivo Corporation, Nucleus Networks | | | |
| País | Canadá | | | |
| Nome da vacina | bacTRL-Spike | | | |
| Plataforma tecnológica | Ácido Nucleico (DNA) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04334980 | Fase I | Austrália | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo fase I, registrado sob o código NCT04334980, refere-se a ensaio clínico randomizado, cego para o observador e controlado por placebo, para avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina candidata bacTRL-Spike, administrada por via oral, em 12 voluntários saudáveis, com 18 anos ou mais de idade, na Austrália.</p> <p><u>Outras informações:</u> Em 02/11/2020 a empresa anuncia o início do estudo clínico de fase I²²⁶.</p> | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Em 20/10/2020, a empresa anuncia que está recebendo serviços de consultoria e financiamento no valor de até US\$ 2,8 milhões do governo canadense, por meio do Programa de Assistência à Pesquisa Industrial do <i>National Research Council</i> (NRC IRAP) para apoiar o avanço clínico da | | | |

| | |
|--|---|
| | bacTRL- Spike™, a vacina de DNA oral, estável à temperatura ambiente, da empresa ²²⁷ . |
|--|---|

| | | | | |
|---------------------------------------|---|---------|-------|--------|
| 3 | <u>Academy of Military Medicine Academy of Military Science of the Chinese People's Liberation Army (PLA)</u> | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Academy of Military Medicine, Academy of Military Science of the Chinese People's Liberation Army (PLA), Walvax Biotechnology, Suzhou Abogen Biosciences | | | |
| País | China | | | |
| Nome da vacina | ARCoV | | | |
| Plataforma tecnológica | Ácido Nucleico (RNA) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase Ib | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | ChiCTR2000034112 | Fase I | China | 1 dose |
| | ChiCTR2000039212 | Fase Ib | China | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo fase I (ChiCTR2000034112), refere-se a ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, para avaliar segurança, tolerabilidade e imunogenicidade, com escalonamento de doses, da vacina candidata ARCoV, em 56 voluntários saudáveis, com idade entre 18 e 80 anos, na China. O estudo foi previsto para iniciar em 25/06/2020, mas o recrutamento ainda não começou.</p> <p>O estudo fase Ib (ChiCTR2000039212), refere-se a ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, para avaliar segurança, tolerabilidade e imunogenicidade preliminar, com escalonamento de doses, da vacina candidata ARCoV, em 120 voluntários saudáveis, com idade entre 18 e 59 anos, na China. O estudo não iniciou o recrutamento, que estava previsto para 28/10/2020.</p> | | | |
| Publicações | <p>Em 23/07/2020, foi publicado um artigo, no periódico <i>Cell</i>²²⁸, com os resultados de um ensaio pré-clínico, <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>, do desenvolvimento de um mRNA encapsulado em nanopartículas lipídicas (mRNA-LNP) que codifica o domínio de ligação ao receptor (RBD) do Sars-CoV-2 como um candidato à vacina, a qual recebeu o nome de ARCoV. A proteína RBD, expressa a partir do mRNA, reteve alta afinidade para ECA2 humana recombinante e inibiu funcionalmente a entrada de um pseudovírus que expressa a proteína Sars-CoV-2 S em células Huh7. Em seguida, os autores avaliaram a capacidade de entrega <i>in vivo</i> da ARCoV em camundongos. Os resultados do ensaio indicaram que a expressão do RBD Sars-CoV-2 foi detectada em amostras de músculo de camundongos inoculados com ARCoV, que estavam, principalmente, com monócitos positivos para CD11b, bem como macrófagos positivos para CD163 e células dendríticas positivas para CD103. Como esperado, nenhuma expressão de RBD foi observada no tecido muscular de camundongos tratados com placebo-LNP. Ademais, a expressão do RBD Sars-CoV-2 foi abundante no fígado dos camundongos imunizados. Os resultados também mostraram que uma única imunização com ARCoV (2 e 30 ug) induziu a produção de anticorpos IgG específicos para RBD Sars-CoV-2. Notavelmente, uma segunda imunização com 2 ou 10 ug de ARCoV resultou na rápida elevação da IgG e anticorpos neutralizantes em camundongos, enquanto nenhum IgG específico para Sars-CoV-2 e</p> | | | |

| | |
|---------------------------|---|
| | <p>anticorpos neutralizantes foram detectados no soro de camundongos vacinados com LNPs vazios. Como esperado, os soros de todos os camundongos vacinados mostraram uma capacidade neutralizante semelhante contra três cepas epidêmicas de Sars-CoV-2. Além disso, todos os camundongos vacinados com 30 mg de ARCoV mostraram níveis reduzidos de RNAs virais nos pulmões e nenhum RNA viral detectável na traqueia. Em seguida, a imunogenicidade da vacina foi avaliada em macacos cynomolgus (macaca <i>fascicularis</i>). Dois grupos (n = 10/grupo) foram imunizados com 100 ou 1.000 ug de ARCoV via i.m. e reforçada com a mesma dose 14 dias após a imunização inicial. O mesmo número de macacos (n = 10) foi vacinado com PBS (tampão) como placebo. Os anticorpos IgG específicos para Sars-CoV-2 foram prontamente induzidos no dia 14 após a imunização inicial, e a imunização de reforço resultou em um aumento notável nos títulos de IgG. Além disso, os resultados mostraram que as respostas de células T específicas para RBD Sars-CoV-2 foram estimuladas em monócitos do sangue periférico dos macacos vacinados. Os investigadores demonstraram que a formulação de mRNA-LNP é estável a 4 °C e 25 °C por pelo menos 7 dias.</p> |
| Outras informações | Informação não encontrada |

| | | | | |
|---------------------------------------|---|--------|-----------|---------|
| 4 | Clover Biopharmaceuticals AUS Pty Ltd | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Clover Biopharmaceuticals AUS Pty Ltd , GlaxoSmithKline (GSK), Dynavax, Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI) | | | |
| País | China | | | |
| Nome da vacina | SCB-2019 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em subunidade proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04405908 | Fase I | Austrália | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo fase I, registrado sob o código NCT04405908, refere-se a ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina candidata SCB-2019 em níveis de dose múltipla, administrada por via intramuscular, em 150 voluntários saudáveis, com idade entre 18 e 75 anos, na Austrália. O estudo foi iniciado em 19/06/2020.</p> <p><u>Outras informações:</u></p> <p>Em 03/11/2020, a empresa anuncia que a Coalizão para Inovações de Preparação para Epidemias (CEPI), financiará o ensaio clínico de eficácia de Fase II/III. O investimento total da CEPI na vacina candidata da Clover será de até US\$ 328 milhões, incluindo os compromissos anunciados anteriormente de US\$ 69,5 milhões, que financiaram estudos pré-clínicos, os testes clínicos de Fase I, as preparações para o estudo de eficácia de Fase II/III e as atividades de aumento de escala de fabricação²²⁹.</p> | | | |
| Publicações | Em 24/09/2020 foi disponibilizado, em formato de <i>preprint</i> ²³⁰ , um manuscrito com resultados preliminares de um estudo pré-clínico que demonstrou que a vacina induziu imunidade protetora em primatas não-humanos. A imunização da vacina com AS03 (emulsão de óleo em | | | |

| | |
|---------------------------|---|
| | <p>água) ou CpG 1018 (agonista de TLR9) mais adjuvantes, administrada em duas doses (dias 0 e 21), induziu altos níveis de anticorpos neutralizantes e respostas imunes celulares influenciadas por Th1 em modelos animais (ratos e macacos <i>rhesus</i>). Além disso, macacos <i>rhesus</i> imunizados com a vacina foram protegidos do desafio de Sars-CoV-2 em comparação com os controles, com base em observações clínicas e redução das cargas virais nos pulmões. Os autores concluem que a vacina e sua formulação com S-trimer pode ser um importante recurso para produção rápida e em escala de uma vacina segura e eficaz contra Sars-CoV-2 e outros futuros vírus de RNA.</p> |
| Outras informações | <p>Participação em iniciativa global de acesso: Esta vacina faz parte do portfólio da iniciativa COVAX Facility.</p> |

| 5 | <u>The University of Queensland</u> | | | |
|---------------------------------------|--|--------|-----------|---------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | The University of Queensland, GlaxoSmithKline (GSK), Dynavax, CSL, Seqirus, Syneos Health, Coalition of Epidemic Preparedness Innovations (CEPI) | | | |
| País | Austrália | | | |
| Nome da vacina | Sars-CoV-2-Sclamp | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em subunidade proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04495933 ACTRN12620000674932p ISRCTN 51232965 | Fase I | Austrália | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I, registrado sob os códigos NCT04495933/ACTRN12620000674932p/ISRCTN 51232965, referem-se a ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de escalonamento de dosagem, para avaliar a segurança e a imunogenicidade da vacina candidata Sars-CoV-2-Sclamp, administrada por via intramuscular, em 216 voluntários saudáveis, com 18 anos ou mais de idade, na Austrália. O estudo iniciou em 13/07/2020. | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Em 06/09/2020 foi assinado um acordo entre CSL (Indústria farmacêutica australiana) e o governo australiano para fornecer 51 milhões de doses da vacina da Universidade de Queensland para a Austrália, com primeiras doses programadas para liberação em meados de 2021 ⁷⁴ . <u>Participação em iniciativa global de acesso:</u> Esta vacina faz parte do portfólio da iniciativa COVAX Facility. | | | |

| 6 | <u>Vaxine Pty Ltd</u> |
|--------------------------------------|---|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Vaxine Pty Ltd, Flinders University, Medytox, National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) |

| | | | | |
|---------------------------------------|--|--------|-----------|--------|
| País | Austrália | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | COVAX-19 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em subunidade proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04453852 | Fase I | Austrália | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I, registrado sob o código NCT04453852, refere-se a ensaio clínico randomizado e controlado, para avaliar a segurança e a imunogenicidade da vacina candidata COVAX-19, 40 em voluntários saudáveis, com idade entre 18 e 65 anos, na Austrália. O estudo foi iniciado em 30/06/2020 e o recrutamento está em andamento. Em 02/07/2020, iniciou-se a fase I com 40 participantes da África do Sul. | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Em 01/07/2020, a <i>Sypharma</i> firma parceria com a Vaxine para fabricação da vacina ²³¹ . O governo australiano informou o aporte de US\$ 1 milhão de dólares, por meio do programa Biomedical Translation Bridge (BTB) do governo federal, parte do histórico Medical Research Future Fund (MRFF) da Austrália, para apoiar o desenvolvimento da vacina COVAX-19 ²³² . | | | |

| | | | | |
|---------------------------------------|--|--------|--------|--------|
| 7 | <u>Medigen Vaccine Biologics Corp.</u> | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Medigen Vaccine Biologics Corp., Dynavax, National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) | | | |
| País | Taiwan | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | MVC-COV1901 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em subunidade proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04487210 | Fase I | Taiwan | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I, registrado sob o código NCT04487210, refere-se a ensaio clínico prospectivo, aberto, para avaliar a segurança e imunogenicidade da vacina candidata MVC-COV1901, em 45 voluntários saudáveis, com idade entre 20 e 50 anos, em Taiwan. O estudo iniciou em 07/10/2020. | | | |
| Publicações | Em 18/11/2020 foi publicado um artigo, no periódico <i>Scientific Reports</i> , com os resultados de um ensaio pré-clínico que demonstram os testes <i>in vitro</i> para a construção da vacina, bem como sua caracterização <i>in vivo</i> . Os autores mostraram que, em modelo animal de camundongos, duas injeções de uma vacina de subunidade que é desenvolvida a partir da conformação de pré-fusão da proteína de pico (S-2P) com CpG 1018 e alúmen foram eficazes na indução de atividade de neutralização potente do SARS-CoV-2, bem como para a resposta de células Th1. Nenhum efeito adverso sério relacionado à vacina foi encontrado no estudo de variação de dose em camundongos que foram administrados com regimes de uma ou duas doses ²³³ . | | | |
| Outras informações | Em 03/11/2020, a empresa anuncia assinatura de acordo de parceria para o desenvolvimento da vacina candidata com um instituto público do Ministério da Saúde no Vietnã (NIHE). A Medigen conduzirá os testes clínicos da vacina MVC-COV1901 no Vietnã, enquanto o NIHE fornecerá | | | |

| | |
|--|--|
| | sua expertise para apoiar os estudos clínicos e o registro, de acordo com os regulamentos do Vietnã ²³⁴ . |
|--|--|

| 8 | Institute Pasteur | | | |
|---------------------------------------|---|--------|------------------|---------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Institute Pasteur, Themis BIO Merck Sharp & Dohme Corp, University of Pittsburg Center for Vaccine Research | | | |
| País | França | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | TMV-083 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em vetor viral replicante | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04497298 | Fase I | França / Bélgica | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I, registrado sob o código NCT04497298, refere-se a ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, para avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina candidata TMV-083, administrada por via intramuscular, em 90 voluntários saudáveis, com idade entre 18 e 55 anos, na França e Bélgica. O estudo iniciou em 10/08/2020. | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | <u>Participação em iniciativas global de acesso:</u> Esta vacina faz parte do portfólio da iniciativa COVAX Facility. | | | |

| 9 | Adimmune Corporation | | | |
|---------------------------------------|--|--------|--------|--------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Adimmune Corporation | | | |
| País | Taiwan | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | AdimrSC-2f | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em subunidade proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04522089 | Fase I | Taiwan | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I, registrado sob o código NCT04522089, refere-se a ensaio clínico randomizado, aberto, para avaliar a segurança e a imunogenicidade da vacina candidata AdimrSC-2f, em 70 voluntários saudáveis, com idade entre 20 e 60 anos, em Taiwan. O estudo iniciou em 24/08/2020. | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| 10 | Reithera Srl. | | | |
|--------------------------------------|---|--|--|--|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | ReiThera Srl., LeucoCare AG., Belgian Univercells S.A | | | |
| País | Itália | | | |

| | | | | |
|---------------------------------------|--|--------|--------|--------|
| Nome da(s) vacina(s) | GRAd-COV2 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em vetor viral não replicante | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04528641 EudraCT 2020-002835-31 | Fase I | Itália | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo fase I, registrado sob os códigos NCT04528641/EudraCT2020-002835-31, referem-se a ensaio clínico aberto, com escalonamento de dose para avaliar a segurança e a imunogenicidade da vacina candidata GRAd-COV2, administrada por via intramuscular, em 90 voluntários saudáveis, com idade entre 18 e 55 anos e 65 a 85 anos, na Itália. O estudo iniciou em 10/08/2020.</p> <p><u>Outras informações:</u></p> <p>Em 24/11/2020, a Reithera relata resultados preliminares do ensaio clínico de Fase I da vacina candidata (GRAd-COV2). A avaliação inicial do primeiro grupo de voluntários saudáveis (com idades entre 18-55 anos), dividido em três grupos com 15 indivíduos, mostra que a vacina foi bem tolerada e gerou anticorpos de ligação ao pico e respostas de células T em todas as três doses testadas. A próxima etapa prevê avaliar a GRAd-COV2 no segundo conjunto de três coortes de indivíduos idosos saudáveis (com idades entre 65-85 anos)²³⁵.</p> | | | |
| Publicações | <p>Em 22/10/2020 foi disponibilizado em formato <i>preprint</i> um manuscrito com os resultados de um estudo pré-clínico, no qual são demonstrados os testes <i>in vitro</i> até a escolha da vacina GRAd-COV2, bem como estudos <i>in vivo</i>. A vacina foi testada em modelo animal de primatas não humanos, que foi aplicada via intramuscular, apenas uma dose e que induziu a produção de anticorpos funcionais que neutralizaram a infecção por SARS-CoV-2 e bloquearam a ligação da proteína <i>spike</i> ao receptor ECA2. Ademais, houve uma resposta celular Th1. Esses resultados deram suporte para a condução de um ensaio clínico de fase I²³⁶.</p> | | | |
| Outras informações | <p>Em abril de 2020, as empresas ReiThera Srl. (Roma), Leukocare AG (Munique) e a Univercells S.A. (Bruxelas), anunciam uma colaboração estratégica para o desenvolvimento e fabricação em grande escala de uma nova vacina baseada em vetor adenovírus contra a Covid-19. Paralelamente ao desenvolvimento clínico, o consórcio começará a fabricar e armazenar a vacina. Utilizando esses processos em escala piloto, espera-se que, aproximadamente, 6 milhões de doses da vacina estejam disponíveis no início de 2021²³⁷.</p> | | | |

| | |
|--------------------------------------|---|
| 11 | COVAXX / United Biomedical Inc., Asia |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | United Biomedical Inc., Asia, Covaxx COVAXX, Ministry of Health and Welfare Taiwan/University of Nebraska Medical Center (UNMC)/Diagnósticos da América SA (DASA) |
| País | Taiwan |
| Nome da vacina | UB-612 |
| Plataforma tecnológica | Vacina de partículas semelhantes a vírus (VLP) |
| Fase de desenvolvimento | Fase I |

| | | | | |
|---------------------------------------|--|--------|--------|--------|
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04545749 | Fase I | Taiwan | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I (NCT04545749), refere-se a ensaio clínico aberto, de escalonamento de dose para avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade de doses crescentes da vacina candidata UB-612 em 60 voluntários saudáveis, com idade entre 20 e 55 anos. O estudo iniciou o recrutamento dos participantes em 25/09/2020, em Taiwan. | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | A COVAXX estabeleceu uma plataforma de fabricação comprovada, de alto volume e baixo custo e pode continuar o escalonamento para expandir a capacidade produtiva. Após o licenciamento e aprovação de sua candidata à vacina, a empresa planeja ter 100 milhões de doses produzidas até o primeiro trimestre de 2021 ²³⁸ . No Brasil, a Federação das Indústrias de Minas Gerais (Fiemg), o laboratório Diagnósticos da América (Dasa), o grupo de saúde Mafra, a MRV, a Localiza Hertz e o Banco Inter irão contribuir com R\$ 30 milhões para o desenvolvimento de estudo clínico para validar a vacina. Os estudos clínicos serão conduzidos no Brasil pelo laboratório Dasa. A previsão é que o protocolo do estudo seja submetido à Anvisa em dezembro de 2020 ²³⁹ . | | | |

| | | | | |
|---------------------------------------|---|--------|-----|---------|
| 12 | Vaxart, Inc. | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Vaxart, Inc., Emergent BioSolutions | | | |
| País | Estados Unidos | | | |
| Nome da vacina | VXA-CoV2-1 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em vetor viral não replicante | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04563702 | Fase I | EUA | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I (NCT04563702), refere-se a ensaio clínico aberto de variação de dose para determinar a segurança e imunogenicidade, para avaliar a segurança e imunogenicidade da vacina candidata VXA-CoV2-1, administrada por via oral, 35 voluntários saudáveis, com idade entre 18 a 54 anos, nos EUA. O estudo foi iniciado em 28/09/2020. <u>Outras informações:</u> Em 12/11/2020, a Vaxart anuncia os resultados adicionais do estudo pré-clínico em hamster. Informa que houve redução significativa na carga viral pulmonar de 4-5 logs em hamsters que receberam duas doses de vacina oral, em comparação com animais não vacinados. Em adição, foi observada potente indução de resposta de anticorpos, com títulos de anticorpos IgG séricos acima de 10.000 em hamsters que receberam duas doses de vacina por via oral. Por fim, todos os hamsters que receberam duas doses orais da vacina candidata COVID-19 da Vaxart não apresentaram perda de peso sistêmica, um indicador chave de proteção contra COVID-19 neste modelo animal. Em contraste, os animais não vacinados perderam aproximadamente 9% do peso total ²⁴⁰ . | | | |
| Publicações | Em 06/09/2020, foi disponibilizado, em formato de <i>preprint</i> ²⁴¹ , um manuscrito com resultados preliminares de um estudo pré-clínico a partir de conhecimentos prévios sobre a tecnologia de vacina baseada em adenovírus e com via de administração oral, na qual induz tanto a | | | |

| | |
|---------------------------|--|
| | <p>imunidade na mucosa quanto a sistêmica em humanos. Neste estudo, foi investigada a imunogenicidade de quatro candidatas a vacinas de adenovírus, no qual elas podem expressar antígenos das sequências totais (rAd-S) ou parciais das proteínas <i>spike</i> e do nucleocapsídeo, em modelo animal de ratos. Foi demonstrado que, em comparação com a expressão do domínio S1 ou um antígeno da <i>spike</i> estabilizado, o antígeno da <i>spike</i> do tipo selvagem de comprimento total (rAd-S) induz anticorpos neutralizantes significativamente mais elevados periféricamente e nos pulmões, quando a vacina é administrada por via mucosa. Antígeno-específico de células T CD4+ e CD8+ foram induzidas por esta vacina candidata líder em doses baixas e altas. A variedade que é caracterizada pelo comprimento total do antígeno da proteína Spike (rAd-S) mais a construção de adenovírus de nucleocapsídeo foram priorizadas para desenvolvimento clínico.</p> |
| Outras informações | <p>Em 14/10/2020, a empresa comunica em <i>press release</i> que os resultados do estudo pré-clínico de sua candidata a vacina em hamsters demonstram que todos os hamsters que receberam duas doses orais da vacina, em um intervalo de quatro semanas, não apresentaram perda de peso sistêmica, em contraste com os animais não vacinados, um indicador de proteção contra a doença neste modelo animal²⁴².</p> <p><u>Participação em iniciativa de fomento:</u> Esta é uma das vacinas contempladas pelo “<i>Operation Warp Speed</i>” (OWS) - A vacina da Vaxart recebeu financiamento para realizar os estudos preliminares em primatas por meio da OWS²⁴³.</p> |

| | | | | |
|---------------------------------------|---|--------|----------|--------|
| 13 | University Hospital Tuebingen | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | University Hospital Tuebingen | | | |
| País | Alemanha | | | |
| Nome da vacina | IMP CoVac-1 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em subunidade proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04546841 | Fase I | Alemanha | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I (NCT04546841), refere-se a ensaio clínico para investigar a segurança e imunogenicidade da vacina candidata IMP CoVac-1, administrada por via subcutânea, em 36 voluntários sem infecção prévia ou atual por Sars-CoV-2, com idade acima de 18 anos, na Alemanha. O início do estudo foi previsto para setembro de 2020, mas o recrutamento não foi iniciado. | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| | |
|-----------|--|
| 14 | <u>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)</u> |
|-----------|--|

| | | | | |
|---------------------------------------|--|--------|----------|---------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), German Center for Infection Research, Philipps University, Marburg Medical Center, Ludwig-Maximilians, University of Munich | | | |
| País | Alemanha | | | |
| Nome da vacina | MVA-SARS-2-S | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em vetor viral não replicante | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04569383 | Fase I | Alemanha | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I (NCT04569383), refere-se a ensaio clínico, para avaliar a segurança e tolerabilidade da vacina candidata MVA-SARS-2-S e caracterizar sua imunogenicidade, em 30 voluntários saudáveis, com idade entre 18 e 55 anos, na Alemanha. <u>Outras informações:</u> De acordo com informação da UKE, o estudo foi iniciado em 09/10/2020 ²⁴⁴ . | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| | | | | |
|---------------------------------------|--|---------|-----|---------|
| 15 | <u>ImmunityBio, Inc.</u> | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | ImmunityBio, Inc., NantKwest Cellular Therapies | | | |
| País | Estados Unidos | | | |
| Nome da vacina | hAd5-Covid-19 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em vetor viral não replicante | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase Ib | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04591717 | Fase Ib | EUA | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I (NCT04591717), refere-se a ensaio clínico, para avaliar a segurança, reatogenicidade e imunogenicidade, com escalonamento de doses, da vacina candidata hAd5-S-Fusion + N-ETSD, em 35 voluntários saudáveis, com idade entre 18 e 55 anos, nos EUA. O estudo foi iniciado em 19/10/2020. <u>Outras informações:</u> Em 10/11/2020, a empresa anuncia, por comunicado de imprensa, que a vacina candidata contra a COVID-19 e desenvolvida com adenovírus humano bivalente de segunda geração (hAd5) foi administrada em um ensaio de Fase I e que não foram observados eventos adversos graves (EAGs) na coorte de baixa dose. As avaliações de segurança estão em andamento para a coorte de alta dose. O ensaio está sendo conduzido no <i>Hoag Hospital em Newport Beach</i> , Califórnia, com 20 participantes e a triagem de voluntários para a coorte de expansão de Fase I está em andamento ²⁴⁵ . | | | |
| Publicações | Em 30/07/2020 foi disponibilizado em formato <i>preprint</i> um manuscrito com os resultados de um estudo pré-clínico. Neste estudo, são demonstrados os testes <i>in vitro</i> para desenvolvimento e teste da vacina hAd5-Covid-19, bem como os testes para sua avaliação em modelo murino. Foram aplicadas três doses da vacina (dias 0, 21 e 28) que | | | |

| | |
|---------------------------|--|
| | levaram a respostas de células T CD4+ e CD8+ e fortes respostas de anticorpos neutralizantes ²⁴⁶ . |
| Outras informações | Em um acordo anunciado em 24/08/2020, a ImmunityBio, Inc. e sua afiliada NantKwest, Inc. Informam que irão compartilhar igualmente os custos de desenvolvimento, fabricação, marketing e comercialização da vacina candidata ²⁴⁷ . <u>Participação em iniciativa de fomento:</u> Esta é uma das vacinas contempladas pelo “ <i>Operation Warp Speed</i> ”(OWS). |

| | | | | |
|---------------------------------------|--|--------|-----|--------|
| 16 | <u>Merck Sharp & Dohme Corp</u> | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Merck Sharp & Dohme Corp | | | |
| País | Estados Unidos | | | |
| Nome da vacina | V590 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em vetor viral replicante | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04569786 | Fase I | EUA | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I (NCT04569786), refere-se a ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a segurança e imunogenicidade de V590, em 252 voluntários saudáveis, com 18 anos ou mais de idade, nos EUA. <u>Outras informações:</u> De acordo com informação da empresa, o estudo foi iniciado em 02/11/2020 ²²² . | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| | | | | |
|--------------------------------------|---|--------|--------|--------|
| 17 | <u>Entos Pharmaceuticals</u> | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Entos Pharmaceuticals, Cytiva, Canadian Institutes of Health Research (CIHR), Applied Pharmaceutical Innovation | | | |
| País | Canadá | | | |
| Nome da vacina | Covigenix VAX-001 | | | |
| Plataforma tecnológica | Ácido Nucleico (DNA) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registro do ensaio clínico | NCT04591184 | Fase I | Canadá | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I (NCT04591184), refere-se a ensaio clínico controlado por placebo, randomizado, cego para observador, com variação de dose, para avaliar a segurança, reatogenicidade, imunogenicidade e eficácia da vacina candidata Covigenix VAX-001, em 72 voluntários saudáveis, de 18 a menores de 55 anos e de 65 a menores de 85 anos de idade, no Canadá, com início previsto para o mês de dezembro de 2020. | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |

| | |
|---------------------------|--|
| Outras informações | <p>Em 23/10/2020, a empresa anuncia que está recebendo consultoria serviços e financiamento no valor de até US \$ 5 milhões do governo canadense, por meio do Programa de Assistência à Pesquisa Industrial do Conselho Nacional do Canadá (NRC IRAP) para o desenvolvimento de vacinas candidatas Covid-19 com tecnologia nacional²⁴⁸.</p> <p>Em 27 de outubro de 2020, a <i>Entos Pharmaceuticals</i> anuncia parceria com a <i>Applied Pharmaceutical Innovation</i>, com base em Alberta (Canadá) para aumentar sua capacidade de produção da vacina, tanto para os testes clínicos como para sua produção comercial²⁴⁹.</p> |
|---------------------------|--|

| | | | | |
|---------------------------------------|---|--------|-----------|--------|
| 18 | <u>Chulalongkorn University</u> | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Chulalongkorn University, National Vaccine Institute (NVI), National Research Council of Thailand | | | |
| País | Tailândia | | | |
| Nome da vacina | ChulaCov19 | | | |
| Plataforma tecnológica | Subunidade Proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04566276 | Fase I | Tailândia | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I (NCT04566276), refere-se a ensaio clínico para avaliar a segurança, tolerabilidade e reatividade à vacina candidata ChulaCov19, em diferentes dosagens, administrada por via intramuscular, em 96 adultos saudáveis, com idade entre 18 e 55 anos e 65-75 anos, na Tailândia. O estudo está previsto para iniciar em janeiro de 2021. | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| | | | | |
|---------------------------------------|---|--------|-----|--------------|
| 19 | <u>Codagenix, Inc</u> | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Codagenix, Inc, Serum Institute of India Pvt. Ltd. | | | |
| País | Estados Unidos | | | |
| Nome da vacina | COVI-VAC/ CodaVax-COVID/CDX-005 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vírus vivo atenuado | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04619628 | Fase I | EUA | 1 ou 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I (NCT04619628), refere-se a um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de escalonamento de dose, que tem como objetivo avaliar a segurança e a resposta imune da vacina COVI-VAC em adultos saudáveis com idade entre 18 e 30 anos, nos EUA. Aproximadamente 48 participantes serão inscritos em 1 dos 3 grupos de dose (baixa, média, alta). Dentro de cada um desses grupos de dose, os participantes serão designados aleatoriamente para receber 2 doses de COVI-VAC com 28 dias de intervalo, 2 doses de placebo (solução salina) ou 1 dose de COVI-VAC e 1 dose de placebo. COVI-VAC | | | |

| | |
|---------------------------|---|
| | ou placebo serão administrados por via intranasal (gotas). O estudo está previsto para iniciar em dezembro de 2020. |
| Publicações | Informação não encontrada |
| Outras informações | Em 22/09/2020, a empresa anuncia que o <i>Serum Institute of India (SII)</i> começou a fabricar a vacina que será administrada por via intranasal, CDX-005 ²⁵⁰ . |

| 20 | Providence Health & Services | | | |
|---------------------------------------|---|--------|-----|---------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Providence Health & Services/ Oncosec Medical Inc. e UbiVac | | | |
| País | Estados Unidos | | | |
| Nome da vacina | CORVax +/- pIL-12 | | | |
| Plataforma tecnológica | Ácido Nucleico (DNA) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04627675 | Fase I | EUA | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo fase I (NCT04627675), refere-se a um ensaio clínico aberto, não randomizado, paralelo, que tem como objetivo avaliar o perfil de segurança da vacina CORVax +/- pIL-12, (uma vacina de DNA contendo combinação de plasmídeo de proteína <i>spike</i> (S) eletroporada do SARS-CoV-2, com ou sem a combinação de plasmídeo IL-12p70 eletroporado), administrados em 2 doses (dose inicial e de reforço), com quatro semanas de intervalo, em voluntários saudáveis, alocados em 2 grupos de idade: de 18-50 <i>versus</i> > 50 anos. O estudo está previsto para iniciar em dezembro de 2020, com amostra estimada de 36 participantes nos Estados Unidos.</p> <p>Outras informações: Em 29/10/2020, o <i>Providence Cancer Institute</i> informou que a <i>U.S. Food and Drug Administration</i> concedeu aos pesquisadores Instituto a aprovação para iniciar o ensaio clínico de fase I²⁵¹.</p> | | | |
| Publicações | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| 21 | Instituto Finlay de Vacunas | | | |
|---------------------------------------|--|--------|------|---------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Instituto Finlay de Vacunas | | | |
| País | Cuba | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | FINLAY-FR-2 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em subunidade proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | RPCEC00000340 | Fase I | Cuba | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | Trata-se de ensaio não-randomizado de fase I, aberto, registrado sob o número RPCEC00000340, com o objetivo de avaliar segurança, reatogenicidade e explorar a imunogenicidade da vacina candidata FINLAY-FR-2, administrada por via intramuscular em esquema de 2 | | | |

| | |
|---------------------------|--|
| | doses em voluntários saudáveis com idade entre 19 e 59 anos. O estudo tem amostra estimada de 40 participantes, em Cuba. |
| Publicações | Informação não encontrada |
| Outras informações | Informação não encontrada |

| 22 | <u>City of Hope National Medical Center</u> | | | |
|---------------------------------------|---|--------|-----|--------------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | National Cancer Institute (NCI) | | | |
| País | Estados Unidos | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | COH04S1 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em vetor viral não replicante | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04639466 | Fase I | EUA | 1 ou 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | Trata-se de ensaio clínico de fase I, registrado sob o número NCT04639466, randomizado, duplo-cego, paralelo, controlado por placebo, de escalonamento de dose, que tem como objetivo avaliar a segurança e a dose biologicamente eficaz da vacina COH04S1, uma vacina sintética de SARS-CoV-2 com base em vírus Vaccinia Ankara Modificado (MVA), administrada por via intramuscular em voluntários saudáveis com idade entre 18 e 55 anos, em esquema de 1 ou 2 doses (0 e 28 dias), em três concentrações diferentes: 1.0×10^7 PFU/dose, 1.0×10^8 PFU/dose, e 2.5×10^8 PFU/dose. O estudo iniciou o recrutamento dos participantes em 25/11/2020 e pretende incluir 129 indivíduos, nos Estados Unidos. | | | |
| Publicações | Informação não encontrada. | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada. | | | |

| 23 | <u>Zhong Yi Anke Biotechnology Co. Ltd</u> | | | |
|---------------------------------------|--|--------|-------|--------------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Zhong Yi Anke Biotechnology Co. Ltd/ Liaoning Maokangyuan Biological Technology Co.,Ltd. / Academy of Military Medical Sciences (PLA) / Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention (CDC) | | | |
| País | China | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | Informação não encontrada | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em subunidade proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04636333 | Fase I | China | 2 ou 3 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | Trata-se de ensaio clínico de fase I, registrado sob o número NCT04636333, randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, para avaliar a segurança e imunogenicidade de uma vacina SARS-CoV-2 recombinante (células CHO) em adultos saudáveis com 18 anos ou mais, administrada por via intramuscular (IM), nos dias 0 e 14 (esquema de duas doses) ou 0, 14 e 28 (esquema de três doses), em dose média ($20 \mu\text{g}/0.5\text{ml}$) ou alta ($40 \mu\text{g}/0.5\text{ml}$). Os indivíduos com idade ≥ 18 anos e ≤ 59 anos serão incluídos no grupo de adultos, e a população idosa | | | |

| | |
|---------------------------|---|
| | saudável com > 59 anos será incluída no grupo de idosos. O estudo será realizado na China, com amostra estimada de 216 participantes. |
| Publicações | Informação não encontrada |
| Outras informações | Informação não encontrada |

NOTAS FINAIS

Diante do dinamismo do cenário, bem como da rápida evolução das evidências e pesquisas científicas, pretende-se dar continuidade ao acompanhamento do panorama global de vacinas contra Sars-CoV-2, atualizando periodicamente o presente Relatório Técnico, com inserção de novas informações técnicas, científicas e estratégicas.

REFERÊNCIAS

1. Bregu M, Draper SJ, Hill AVS, Greenwood BM. Accelerating vaccine development and deployment: report of a Royal Society satellite meeting. *Philos Trans R Soc London Ser B, Biol Sci.* 2011 Oct 12;366(1579):2841–9.
2. Deb B, Shah H, Goel S. Current global vaccine and drug efforts against COVID-19: Pros and cons of bypassing animal trials. *J Biosci.* 2020 Dec 1;45(1).
3. United States. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Definition of preclinical study - Dictionary of Cancer Terms [Internet]. [cited 2020 Aug 15]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/preclinical-study>
4. Amesh A, Adalja, Matthew Watson, Matthew Watson, Matthew Watson. Vaccine Platforms: State of the Field and Looming Challenges. Johns Hopkins. Bloomberg School of Public Health. Center for Health Security. [Internet]. 2019 [cited 2020 Oct 8]. Available from: https://www.centerforhealthsecurity.org/our-work/pubs_archive/pubs-pdfs/2019/190423-OPP-platform-report.pdf
5. Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol.* 2020 Sep 4;20(10):615–32.

6. World Health Organization. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines [Internet]. [cited 2020 Oct 23]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
7. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):281-292.e6.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Resolução N° 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. 2012.
9. Brasil. Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações. Comissão Técnica Nacional de Biossegurança. Resolução Normativa N° 21, de 15 de junho de 2018. Dispõe sobre normas para atividades de uso comercial de Microrganismos Geneticamente Modifi. 2018.
10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada n° 9, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. 2015.
11. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Efficacy Guidelines. [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 8]. Available from: <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. Plano de ação de pesquisa clínica no Brasil [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27]. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_acao_pesquisa_clinica_brasil.pdf
13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada n° 348, de 17 de março de 2020. Define os critérios e os procedimentos extraordinários e temporários para tratamento de petições de registro de medicamentos, produtos biológicos e. 2020.
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada n° 415, de 26 de agosto de 2020. Define novos critérios e procedimentos extraordinários para tratamento de petições de registro e mudanças pósregistro de medicamentos e produtos bi. 2020.
15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota Técnica n° 78/2020/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA - Orientações quanto à submissão de documentação técnica para análise pela Anvisa, relacionada a vacinas para a prevenção da Covid-19 [Internet]. [cited 2020 Oct 23]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/covid-19-novo-modo-de-submissao-para-analise-de-vacina/orientacoes-para-submissao-de-documentacao-de-vacinas-para-covid-19.pdf>
16. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Informe à Sociedade [Internet]. [cited 2020 Oct 23]. Available from:

http://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/documentos/CARTAS/Informe_Conep_sobre_2019-nCoV.pdf

17. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Orientações para condução de pesquisas e atividades dos CEP durante a pandemia provocada pelo Coronavírus SARS-CoV-2 (COVID-19) [Internet]. [cited 2020 Oct 23]. Available from: <http://conselho.saude.gov.br/normativas-conep?view=default>
18. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Norma Operacional nº 001/2013 [Internet]. [cited 2020 Oct 15]. Available from: http://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/documentos/NORMAS-RESOLUCOES/Norma_Operacional_n_001-2013_Procedimento_Submisso_de_Projeto.pdf
19. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 55, de 16 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. 2010.
20. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Resolução SE/CMED nº 2 de 05 de março de 2004. Aprova os critérios para definição de preços de produtos novos e novas apresentações de que trata o art. 7º da. 2004.
21. Brasil. Presidência da República. Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. 2011.
22. Brasil. Presidência da República. Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de . 2011.
23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação. 2014.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Relatório Técnico nº 1/2016. Critérios para orientar o processo de decisão para in [Internet]. [cited 2020 Sep 22]. Available from: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/maio/05/relatorio-01-criterios-orientar-decisao-vacina-dengue.pdf>
25. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria GAB/SVS nº 28, de 3 de setembro de 2020. Institui a Câmara Técnica Assessora em Imunização e Doenças Transmissíveis. 2020.
26. Fundação Oswaldo Cruz. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos.

Portfólio de Vacinas. [Internet]. 2018 [cited 2020 Oct 17]. Available from: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/produtos/vacinas/portfolio-de-vacinas>

27. Instituto Butantan. Vacinas. [Internet]. Available from: <http://www.butantan.gov.br/soros-e-vacinas/vacinas>
28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento do Complexo Industrial e Inovação em Saúde. Avanços e desafios no complexo industrial em produtos para a saúde. 2017.
29. London School of Hygiene & Tropical Medicine. COVID-19 vaccine tracker [Internet]. [cited 2020 Jun 29]. Available from: https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/
30. Milken Institute. Covid-19 Tracker [Internet]. [cited 2020 Oct 22]. Available from: <https://airtable.com/shrSAi6t5WFwqo3GM/tblEzPQS5fnc0FHfYR/viweyymxOAtNvo7yH?blocks=bipZFzhJ7wHPv7x9z>
31. BioRender. COVID-19 Vaccine and Therapeutic Drugs Tracker [Internet]. [cited 2020 Oct 21]. Available from: <https://biorender.com/covid-vaccine-tracker>
32. BioWorld. Biopharma products in development for COVID-19 [Internet]. [cited 2020 Oct 21]. Available from: <https://www.bioworld.com/COVID19products>
33. Gavi The Vaccine Alliance. Responding to COVID-19 [Internet]. [cited 2020 Jul 28]. Available from: <https://www.gavi.org/covid19>
34. The Coalition for Epidemic Preparedness Innovations. Our portfolio [Internet]. [cited 2020 Apr 10]. Available from: https://cepi.net/research_dev/our-portfolio/
35. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim de Ética em Pesquisa. [Internet]. [cited 2020 Jun 29]. Available from: <http://conselho.saude.gov.br/publicacoes-conep?view=default>
36. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Coronavírus. Conheça as ações da Anvisa para enfrentamento da pandemia. [Internet]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus>
37. Ministério da Saúde. Coronavírus: profissionais e gestores de saúde [Internet]. [cited 2020 Jul 30]. Available from: <https://coronavirus.saude.gov.br/profissional-gestor#evidencias-cientificas>
38. World Health Organization. World report on knowledge for better health: strengthening health systems. [Internet]. 2004. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43058>

39. Leite MPFR. Avaliando a qualidade de revistas científicas para a publicação de resultados de pesquisas e estudos. Rev Min Enferm. 2009;13(317–19).
40. Sá Carvalho M, De Lima LD, Coeli CM. Fast-track for COVID-19 at CSP. Cad Saude Publica. 2020 Aug 1;36(8):1–4.
41. Berg JM, Bhalla N, Bourne PE, Chalfie M, Drubin DG, Fraser JS, et al. Preprints for the life sciences. Science (80-) [Internet]. 2016 May 20;352(6288):899 LP – 901. Available from: <http://science.sciencemag.org/content/352/6288/899.abstract>
42. Cortellis. Clarivate Analytics [Internet]. [cited 2020 Jun 29]. Available from: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>
43. World Health Organization. COVAX: Working for global equitable access to COVID-19 vaccines. 2020.
44. United States. Department of Health & Human Services. HHS.gov coronavirus. Fact Sheet: Explaining Operation Warp Speed. [Internet]. [cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://www.hhs.gov/coronavirus/explaining-operation-warp-speed/index.html>
45. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos. Vacina nacional de Bio-Manguinhos/Fiocruz para novo coronavírus entrará em estudo pré-clínico [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 9]. Available from: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/1829-vacina-nacional-de-bio-manguinhos-fiocruz-para-novo-coronavirus-entrara-em-estudo-pre-clinico>
46. Instituto René Rachou. Pesquisadores da Fiocruz Minas estão envolvidos no desenvolvimento de uma vacina contra o coronavírus – Fiocruz Minas [Internet]. 2020 [cited 2020 May 5]. Available from: <http://www.cpqrr.fiocruz.br/pg/pesquisadores-da-fiocruz-minas-estao-envolvidos-no-desenvolvimento-de-uma-vacina-contr-o-coronavirus/>
47. Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo. Biotecnologia é usada para formular vacina contra COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 17]. Available from: <https://namidia.fapesp.br/biotecnologia-e-usada-para-formular-vacina-contr-a-covid-19/227406>
48. Jornal da USP. Vacina em desenvolvimento na USP usa partícula semelhante ao coronavírus [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 11]. Available from: <https://jornal.usp.br/atualidades/vacina-contr-a-coronavirus-em-desenvolvimento-na-usp-e-diferente-da-americana/>
49. AGÊNCIA FAPESP. Cientistas brasileiros estão desenvolvendo vacina contra novo coronavírus [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 14]. Available from: <https://agencia.fapesp.br/cientistas-brasileiros-estao-desenvolvendo-vacina-contr-a-novo-coronavirus/32743/>
50. Jornal da USP. Vacina em spray, com aplicação no nariz, será testada contra a covid-19

[Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 6]. Available from: <https://jornal.usp.br/ciencias/vacina-em-spray-com-aplicacao-no-nariz-sera-testada-contra-a-covid-19/>

51. Reuters. Vacina para Covid-19 será testada no Brasil com recursos do Ministério da Ciência e Tecnologia [Internet]. [cited 2020 Nov 26]. Available from: <https://fr.reuters.com/article/saude-health-coronavirus-geral-mctic-vac-idBRKBN23O2DU-OBRDN>
52. Brasil. Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações. Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. Chamadas Públicas. Chamada MCTIC/CNPq/FNDCT/MS/SCTIE/Decit N° 07/2020 - Pesquisas para enfrentamento da COVID-19, suas cons [Internet]. [cited 2020 Oct 22]. Available from: http://www.cnpq.br/web/guest/chamadas-publicas?p_p_id=resultadosportlet_WAR_resultadoscnpqportlet_INSTANCE_0ZaM&filtro=encerradas&detalha=chamadaDivulgada&idDivulgacao=9382
53. Oxford University. Oxford University breakthrough on global COVID-19 vaccine [Internet]. [cited 2020 Nov 26]. Available from: <https://www.research.ox.ac.uk/Article/2020-11-23-oxford-university-breakthrough-on-global-covid-19-vaccine>
54. van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccination prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *bioRxiv*. 2020 May 13;
55. Graham SP, Mclean RK, Spencer AJ, Belij-Rammerstorfer S, Wright D, Ulaszewska M, et al. Evaluation of the immunogenicity of prime-boost vaccination with the replication-deficient viral vectored COVID-19 vaccine candidate ChAdOx1 nCoV-19. *bioRxiv*. 2020 Jun 20;
56. Graham SP, McLean RK, Spencer AJ, Belij-Rammerstorfer S, Wright D, Ulaszewska M, et al. Evaluation of the immunogenicity of prime-boost vaccination with the replication-deficient viral vectored COVID-19 vaccine candidate ChAdOx1 nCoV-19. *npj Vaccines*. 2020 Dec 1;5(1):1–6.
57. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020 Aug 15;396(10249):467–78.
58. Almuqrin A, Davidson AD, Williamson MK, Lewis P, Heesom K, Morris S, et al. SARS-CoV-2 candidate vaccine ChAdOx1 nCoV-19 infection of human cell lines reveals a normal low range of viral backbone gene expression alongside very high levels of SARS-CoV-2 S glycoprotein expression. *Res Square* [Internet]. 2020 Oct 21 [cited 2020 Oct 27]; Available from: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-94837/v1>
59. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in

young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. Lancet. 2020;0(0).

60. Oxford Biomedica. Oxford Biomedica Signs Five Year Collaboration Agreement with the Vaccines Manufacturing and Innovation Centre | OxfordBiomedica [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 23]. Available from: <https://www.oxfordbiomedica.co.uk/news-media/press-release/oxford-biomedica-signs-five-year-collaboration-agreement-vaccines>
61. AstraZeneca. AstraZeneca to supply Europe with up to 400 million doses of Oxford University's vaccine at no profit [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 23]. Available from: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/astrazeneca-to-supply-europe-with-up-to-400-million-doses-of-oxford-universitys-vaccine-at-no-profit.html>
62. Catalent Biologics. Catalent to Manufacture AstraZeneca COVID-19 Vaccine Candidate [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 23]. Available from: <https://www.catalent.com/catalent-news/catalent-signs-agreement-with-astrazeneca-to-manufacture-covid-19-vaccine-candidate/>
63. Cobra Biologics. Cobra signs supply agreement with AstraZeneca for manufacture of COVID-19 vaccine candidate [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 23]. Available from: <https://www.cobrabio.com/news/june-2020/cobra-supply-agreement-astrazeneca-covid19-vaccine>
64. World Health Organization. WHO press conference on novel coronavirus, ACT accelerator - 26 June 2020 [Internet]. [cited 2020 Jun 30]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/media-resources/press-briefings/who-press-conference-on-novel-coronavirus-act-accelerator>
65. Ministério da Saúde. Brasil entra em parceria para produção de vacina contra Covid-19 [Internet]. [cited 2020 Jun 29]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/brasil-entra-em-parceria-para-producao-de-vacina-contra-covid-19>
66. Reuters. EU pays 336 million euros to secure AstraZeneca's potential COVID-19 vaccine [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 27]. Available from: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-eu-vaccine-price/eu-pays-336-mln-euros-to-secure-astrazenecas-potential-covid-19-vaccine-idUSKBN25N25X?rpc=401&>
67. Reuters. Russia's R-Pharm signs deal to make UK-developed COVID-19 vaccine [Internet]. [cited 2020 Jul 20]. Available from: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-cyber-russia-vacci-idUSKCN24I1XF>
68. Ministerio de Salud. Alberto Fernández y Ginés González García anunciaron que la vacuna de Oxford se producirá en el país [Internet]. [cited 2020 Aug 24]. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/alberto-fernandez-y-gines-gonzalez-garcia-anunciaron-que-la-vacuna-de-oxford-se-producira>

69. Reuters. AstraZeneca in deal with Kangtai Bio to supply potential COVID-19 vaccine in China [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 10]. Available from: <https://br.reuters.com/article/health-coronavirus-astrazeneca-kangtai-b/astrazeneca-in-deal-with-kangtai-bio-to-supply-potential-covid-19-vaccine-in-china-idINL4N2F82BI>
70. Presidência da República. Medida Provisória nº 994, de 6 de agosto de 2020. Abre crédito extraordinário, em favor do Ministério da Saúde, no valor de R\$ 1.994.960.005,00, para o fim que especifica, e dá outras providências. [Internet]. [cited 2020 Oct 29]. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2019-2022/2020/Mpv/mpv994.htm
71. European Commission. Commission reaches first agreement on a potential vaccine [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 17]. Available from: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP_20_1438
72. Fundação Oswaldo Cruz. Fiocruz assina contrato de 100 milhões de doses da vacina [Internet]. [cited 2020 Oct 29]. Available from: <https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-assina-contrato-de-100-milhoes-de-doses-da-vacina>
73. Agência Fiocruz de Notícias. Vacina Covid-19: Fiocruz divulga contrato de encomenda tecnológica com a AstraZeneca [Internet]. [cited 2020 Oct 29]. Available from: <https://agencia.fiocruz.br/vacina-covid-19-fiocruz-divulga-contrato-de-encomenda-tecnologica-com-astrazeneca>
74. Commonwealth Serum Laboratories. CSL to manufacture and supply University of Queensland and Oxford University vaccine candidates for Australia [Internet]. [cited 2020 Sep 24]. Available from: <https://www.csl.com/news/2020/20200907-csl-to-manufacture-and-supply-uk-and-ou-vaccine-candidates-for-australia>
75. Serum Institute Of India. SERUM INSTITUTE OF INDIA TO PRODUCE UP TO AN ADDITIONAL 100 MILLION COVID-19 VACCINE DOSES FOR INDIA AND LOW-AND MIDDLE-INCOME COUNTRIES IN 2021 [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 29]. Available from: https://www.seruminstitute.com/news_sii_gavi_bmgf.php
76. EMA starts first rolling review of a COVID-19 vaccine in the EU | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-first-rolling-review-covid-19-vaccine-eu>
77. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa inicia revisão de dados para vacina contra Covid-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/anvisa-inicia-a-primeira-revisao-para-registro-de-uma-vacina-contra-covid-19>
78. Fundação Oswaldo Cruz. Vacina Covid19: Contratos e documentos - Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz): Ciência e tecnologia em saúde para a população brasileira [Internet]. [cited 2020 Nov 24]. Available from: <https://portal.fiocruz.br/vacina-covid19-contratos-e-documentos>

79. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa fará missão de inspeção em fábricas da China [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 18]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/missao-de-inspecao-a-fabricas-na-china>
80. AstraZeneca. AZD1222 vaccine met primary efficacy endpoint in preventing COVID-19 [Internet]. [cited 2020 Nov 25]. Available from: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/azd1222h1r.html#>
81. Fundação Oswaldo Cruz. Covid-19: Fiocruz produzirá vacina desenvolvida pela Universidade de Oxford [Internet]. [cited 2020 Nov 27]. Available from: <https://portal.fiocruz.br/noticia/covid-19-fiocruz-produzira-vacina-desenvolvida-pela-universidade-de-oxford>
82. Sinovac. Sinovac Reports Preliminary Phase I/II Results of COVID-19 Vaccine in Elderly Volunteers [Internet]. [cited 2020 Sep 10]. Available from: http://www.sinovac.com/?optionid=754&auto_id=910
83. Instituto Butantan. Testes confirmam que vacina do Butantan é a mais segura em fase final no Brasil [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 20]. Available from: <https://www.saopaulo.sp.gov.br/ultimas-noticias/governo-do-estado-atualiza-informacoes-sobre-o-combate-ao-coronavirus-3/>
84. Instituto Butantan. Governo de SP inicia as obras da fábrica que produzirá Coronavac no Brasil [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 17]. Available from: <https://butantan.gov.br/noticias/governo-de-sp-inicia-as-obras-da-fabrica-que-produzira-coronavac-no-brasil>
85. Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M, et al. Rapid development of an inactivated vaccine for SARS-CoV-2. bioRxiv. 2020 Apr 19;
86. Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. Science (80-). 2020 Jul 3;369(6499):77–81.
87. Zhang Y, Zeng G. Immunogenicity and Safety of a SARS-CoV-2 Inactivated Vaccine in Healthy Adults Aged 18-59 years: Report of the Randomized, Double-blind, and Placebo-controlled Phase 2 Clinical Trial. medRxiv. 2020 Aug 10;
88. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. Lancet Infect Dis. 2020 Nov;
89. Instituto Butantan. Butantan e Governo de SP vão testar e produzir vacina inédita contra coronavírus [Internet]. [cited 2020 Jun 29]. Available from: <http://www.butantan.gov.br/noticias/butantan-e-governo-de-sp-vaio-testar-e-produzir-vacina-inedita-contra-coronavirus>

90. Agência FAPESP. Vacina em teste no Butantan terá R\$ 82,5 milhões da FAPESP e do Todos pela Saúde [Internet]. 2020 [cited 2020 Sep 10]. Available from: <https://agencia.fapesp.br/vacina-em-teste-no-butantan-tera-r-825-milhoes-da-fapesp-e-do-todos-pela-saude/33936/>
91. Agência FAPESP. Eficácia da Coronavac deve começar a ser avaliada em outubro, diz diretor do Instituto Butantan | AGÊNCIA FAPESP [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 29]. Available from: <https://agencia.fapesp.br/eficacia-da-coronavac-deve-comecar-a-ser-avaliada-em-outubro-diz-diretor-do-instituto-butantan/34098/>
92. Instituto Butantan. Governo de SP assina contrato com Sinovac para o fornecimento de 46 milhões de doses da Coronavac [Internet]. [cited 2020 Oct 16]. Available from: <http://www.butantan.gov.br/noticias/governo-de-sp-assina-contrato-com-sinovac-para-o-fornecimento-de-46-milhoes-de-doses-da-coronavac>
93. Moderna. Moderna Announces Progress Across Broad Portfolio and all Three Clinical Stage Therapeutic Areas at 2020 R&D Day [Internet]. [cited 2020 Sep 18]. Available from: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-progress-across-broad-portfolio-and-all-three>
94. Corbett KS, Edwards D, Leist SR, Abiona OM, Boyoglu-Barnum S, Gillespie RA, et al. SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Development Enabled by Prototype Pathogen Preparedness. bioRxiv.
95. Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report. N Engl J Med. 2020 Jul 14;
96. Corbett KS, Flynn B, Foulds KE, Francica JR, Boyoglu-Barnum S, Werner AP, et al. Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates. N Engl J Med. 2020 Jul 28;
97. Anderson EJ, Roupael NG, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, Makhene M, et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. N Engl J Med [Internet]. 2020 Sep 29 [cited 2020 Oct 21]; Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2028436>
98. Moderna. Moderna's Work on a COVID-19 Vaccine Candidate [Internet]. [cited 2020 Jun 12]. Available from: <https://www.modernatx.com/modernas-work-potential-vaccine-against-covid-19>
99. Moderna. Moderna and Catalent Announce Collaboration for Fill-Finish Manufacturing of Moderna's COVID-19 Vaccine Candidate [Internet]. [cited 2020 Jun 12]. Available from: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-and-catalent-announce-collaboration-fill-finish>
100. Moderna. Moderna Confirms Advanced Discussions with European Commission to Supply Europe with 80 Million Doses of mRNA Vaccine Against COVID-19 (mRNA-1273) [Internet].

2020 [cited 2020 Aug 25]. Available from: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-confirms-advanced-discussions-european-commission-supply>

101. Moderna. Moderna Announces Initiation of Rolling Submission to Health Canada for mRNA Vaccine Against COVID-19 (mRNA-1273) | Moderna, Inc. [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 21]. Available from: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-initiation-rolling-submission-health-canada>
102. Moderna. Moderna Receives Confirmation of Eligibility for Submission of Marketing Authorization Application to the European Medicines Agency for mRNA Vaccine Against COVID-19 (mRNA-1273) | Moderna, Inc. [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 21]. Available from: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-receives-confirmation-eligibility-submission-marketing>
103. Moderna. Moderna Announces Supply Agreement with the Ministry of Public Health to Supply Qatar with mRNA Vaccine Against COVID-19 (mRNA-1273) [Internet]. [cited 2020 Nov 18]. Available from: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-supply-agreement-ministry-public-health-supply>
104. Moderna. UK Medicines and Healthcare products Regulatory Agency Begins Rolling Review of Moderna's mRNA Vaccine Against COVID-19 (mRNA-1273) [Internet]. [cited 2020 Nov 18]. Available from: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/uk-medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency-begins>
105. Moderna. Moderna Partners with Takeda and the Government of Japan to Supply 50 Million Doses of mRNA Vaccine Against COVID-19 (mRNA-1273) to Japan [Internet]. [cited 2020 Nov 18]. Available from: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-partners-takeda-and-government-japan-supply-50-million>
106. Moderna. Moderna Has Completed Case Accrual for First Planned Interim Analysis of its mRNA Vaccine Against COVID-19 (mRNA-1273) [Internet]. [cited 2020 Nov 18]. Available from: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-has-completed-case-accrual-first-planned-interim>
107. Moderna. Swissmedic Begins Rolling Review of Moderna's mRNA Vaccine Against COVID-19 (mRNA-1273) [Internet]. [cited 2020 Nov 18]. Available from: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/swissmedic-begins-rolling-review-modernas-mrna-vaccine-against>
108. Moderna. Moderna's COVID-19 Vaccine Candidate Meets its Primary Efficacy Endpoint in the First Interim Analysis of the Phase 3 COVE Study [Internet]. [cited 2020 Nov 18]. Available from: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/modernas-covid-19-vaccine-candidate-meets-its-primary-efficacy>
109. Moderna. Moderna Announces Longer Shelf Life for its COVID-19 Vaccine Candidate at

Refrigerated Temperatures [Internet]. [cited 2020 Nov 18]. Available from: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-longer-shelf-life-its-covid-19-vaccine>

110. Moderna. Moderna Announces Supply Agreement with United Kingdom Government to Supply mRNA Vaccine Against COVID-19 (mRNA-1273) if Approved for Use [Internet]. [cited 2020 Nov 18]. Available from: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-supply-agreement-united-kingdom-government>
111. Moderna. European Medicines Agency Begins Rolling Review of Moderna's mRNA Vaccine Candidate Against COVID-19 (mRNA-1273) [Internet]. [cited 2020 Nov 18]. Available from: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/european-medicines-agency-begins-rolling-review-modernas-mrna>
112. Xia S, Duan K, Zhang Y, Zhao D, Zhang H, Xie Z, et al. Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA*. 2020 Sep 8;324(10):951–60.
113. Instituto de Tecnologia do Paraná. Governo assina termo para produção de vacina contra Covid [Internet]. [cited 2020 Jul 31]. Available from: <http://www.tecpar.br/Noticia/Governo-assina-termo-para-producao-de-vacina-contr-Covid>
114. Wang H, Zhang Y, Huang B, Deng W, Quan Y, Wang W, et al. Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CorV, with Potent Protection against SARS-CoV-2. *Cell*. 2020 Aug 6;182(3):713-721.e9.
115. Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao GF, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020 Oct 15 [cited 2020 Oct 21];0(0). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33069281>
116. Reuters. China's Sinopharm unit completes new COVID-19 vaccine plant, doubles capacity [Internet]. [cited 2020 Jul 13]. Available from: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-china-vaccine/chinas-sinopharm-unit-completes-new-covid-19-vaccine-plant-doubles-capacity-idUSKBN2424IU>
117. United Arab Emirates. Ministry of Health & Prevention. UAE authorises emergency use of COVID19 vaccine for members of first line of defence - Ministry of Health and Prevention - UAE [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 20]. Available from: <https://www.mohap.gov.ae/en/MediaCenter/News/Pages/2567.aspx>
118. Pfizer. Pfizer Investor Day Features Significant Number of Pipeline Advances for COVID-19 Programs and Across Numerous Therapeutic Areas | Pfizer [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 23]. Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-investor-day-features-significant-number-pipeline>

119. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase 1/2 Study to Describe the Safety and Immunogenicity of a COVID-19 RNA Vaccine Candidate (BNT162b1) in Adults 18 to 55 Years of Age: Interim Report. medRxiv.
120. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Baum A, et al. Concurrent human antibody and TH1 type T-cell responses elicited by a COVID-19 RNA vaccine. medRxiv.
121. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase 1/2 study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. Nature. 2020 Aug 12;1–5.
122. Walsh EE, Frenck R, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. RNA-Based COVID-19 Vaccine BNT162b2 Selected for a Pivotal Efficacy Study. medRxiv.
123. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Vormehr M, et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T-cell responses. Nature [Internet]. 2020 Sep 30 [cited 2020 Oct 20];1–6. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2814-7>
124. Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. N Engl J Med [Internet]. 2020 Oct 14 [cited 2020 Oct 26]; Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2027906>
125. Vogel AB, Kanevsky I, Che Y, Swanson KA, Muik A, Vormehr M, et al. A prefusion SARS-CoV-2 spike RNA vaccine is highly immunogenic and prevents lung infection in non-human primates. bioRxiv. 2020 Jan 1;2020.09.08.280818.
126. European Comission. Investment Plan for Europe: European Investment Bank [Internet]. [cited 2020 Jun 28]. Available from: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_20_1034
127. Pfizer. Pfizer and BioNTech to Supply Japan with 120 Million Doses of their BNT162 mRNA-based Vaccine Candidate [Internet]. [cited 2020 Aug 24]. Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-supply-japan-120-million-doses-their>
128. Clarin. Coronavírus: a vacina que será testada na Argentina - Clarín [Internet]. [cited 2020 Jul 30]. Available from: https://www.clarin.com/clarin-em-portugues/reportagens/coronavirus-vacina-testada-na-argentina_0_LQaHwEuMk.html
129. Pfizer. Pfizer and BioNTech to Supply Canada with their BNT162 mRNA- Based Vaccine Candidate [Internet]. [cited 2020 Aug 24]. Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-supply-canada-their-bnt162-mrna-based>
130. Pfizer Inc. Pfizer and BioNTech to Submit Emergency Use Authorization Request Today to the U.S. FDA for COVID-19 Vaccine [Internet]. [cited 2020 Nov 20]. Available from:

<https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-submit-emergency-use-authorization>

131. BioNTech. BioNTech and Pfizer Initiate Rolling Submission to European Medicines Agency for SARS-CoV-2 Vaccine Candidate BNT162b2 [Internet]. [cited 2020 Oct 12]. Available from: <https://investors.biontech.de/news-releases/news-release-details/biontech-and-pfizer-initiate-rolling-submission-european>
132. BioNTech. Pfizer Canada and BioNTech Initiate Rolling Submission to Health Canada for SARS-CoV-2 Vaccine Candidate BNT162b2 [Internet]. [cited 2020 Oct 12]. Available from: <https://investors.biontech.de/news-releases/news-release-details/pfizer-canada-and-biontech-initiate-rolling-submission-health>
133. Pfizer Inc. Coronavirus COVID-19 Vaccine Update: Latest Developments [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 28]. Available from: <https://www.pfizer.com/science/coronavirus/vaccine>
134. Pfizer. Pfizer and BioNTech Announce Vaccine Candidate Against COVID-19 Achieved Success in First Interim Analysis from Phase 3 Study [Internet]. [cited 2020 Nov 12]. Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-announce-vaccine-candidate-against>
135. BioNTech. Pfizer and BioNTech Reach an Agreement to Supply the EU with 200 Million Doses of Their BNT162b2 mRNA-based Vaccine Candidate against COVID-19 [Internet]. [cited 2020 Nov 12]. Available from: <https://investors.biontech.de/news-releases/news-release-details/pfizer-and-biontech-reach-agreement-supply-eu-200-million-doses>
136. Pfizer. Pfizer and BioNTech Conclude Phase 3 Study of COVID-19 Vaccine Candidate, Meeting All Primary Efficacy Endpoints [Internet]. [cited 2020 Nov 18]. Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-conclude-phase-3-study-covid-19-vaccine>
137. U.S. Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Announces Advisory Committee Meeting to Discuss COVID-19 Vaccine Candidate [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 25]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-announces-advisory-committee-meeting-discuss-covid-19-vaccine>
138. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Covid-19: Anvisa autoriza novo ensaio clínico de vacina [Internet]. [cited 2020 Sep 3]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/covid-19-anvisa-autoriza-novo-ensaio-clinico-de-vacina>
139. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Covid-19: Fique por dentro do mapa das vacinas em teste no Brasil — Português (Brasil) [Internet]. [cited 2020 Oct 13]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/fique-por-dentro-do-mapa-das-vacinas-em-teste-no-brasil>

140. Johnson & Johnson Services. Johnson & Johnson Posts Interim Results from Phase 1/2a Clinical Trial of its Janssen COVID-19 Vaccine Candidate | Johnson & Johnson [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 23]. Available from: <https://www.jnj.com/johnson-johnson-posts-interim-results-from-phase-1-2a-clinical-trial-of-its-janssen-covid-19-vaccine-candidate>
141. Johnson & Johnson. Johnson & Johnson Initiates Second Global Phase 3 Clinical Trial of its Janssen COVID-19 Vaccine Candidate [Internet]. [cited 2020 Nov 26]. Available from: <https://www.jnj.com/johnson-johnson-initiates-second-global-phase-3-clinical-trial-of-its-janssen-covid-19-vaccine-candidate>
142. Mercado NB, Zahn R, Wegmann F, Loos C, Chandrashekar A, Yu J, et al. Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature*. 2020 Jul 30;
143. Tostanoski LH, Wegmann F, Martinot AJ, Loos C, McMahan K, Mercado NB, et al. Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 severe clinical disease in hamsters. *Nat Med*. 2020 Sep 3;
144. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, Marit de Groot A, et al. Safety and immunogenicity of the Ad26.COVS COVID-19 vaccine candidate: interim results of a phase 1/2a, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *medRxiv*.
145. Emergent BioSolutions. Emergent BioSolutions Signs Five-Year Agreement for Large-Scale Drug Substance Manufacturing for Johnson & Johnson's Lead COVID-19 Vaccine Candidate [Internet]. [cited 2020 Jul 14]. Available from: <https://investors.emergentbiosolutions.com/news-releases/news-release-details/emergent-biosolutions-signs-five-year-agreement-large-scale-drug>
146. Johnson & Johnson. Johnson & Johnson and U.S. Department of Health & Human Services Expand Agreement to Support Next Phase of COVID-19 Vaccine Candidate Research and Development [Internet]. [cited 2020 Nov 26]. Available from: <https://www.jnj.com/johnson-johnson-and-u-s-department-of-health-human-services-expand-agreement-to-support-next-phase-of-covid-19-vaccine-candidate-research-and-development>
147. Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet*. 2020 Jun 13;395(10240):1845–54.
148. Zhu FC, Guan XH, Li YH, Huang JY, Jiang T, Hou LH, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2020 Aug 15;396(10249):479–88.
149. Wu S, Zhong G, Zhang J, Shuai L, Zhang Z, Wen Z, et al. A single dose of an adenovirus-vectored vaccine provides protection against SARS-CoV-2 challenge. *Nat Commun*. 2020 Dec 1;11(1):1–7.

150. China Banking News. China Builds World's Biggest Vaccine Plant, 100 Million Dose Capacity to Be Used for COVID-19 Vaccine [Internet]. [cited 2020 Jun 30]. Available from: <http://www.chinabankingnews.com/2020/05/21/china-builds-worlds-biggest-vaccine-plant-with-100-million-dose-capacity/>
151. CanSino Biologics. Recombinant novel coronavirus vaccine (adenovirus type 5 vector) received military specially-needed drug approval [Internet]. [cited 2020 Jul 14]. Available from: <https://www1.hkexnews.hk/listedco/listconews/sehk/2020/0629/2020062900123.pdf>
152. Saudi Press Agency. Health Ministry: We Continue Our Research and Conduct New Clinical Trial of Vaccine against Coronavirus [Internet]. [cited 2020 Aug 14]. Available from: <https://www.spa.gov.sa/viewfullstory.php?lang=en&newsid=2118650>
153. CanSino Biotech. CanSinoBIO Announces a Supply Agreement with Mexico on the Advance Purchase for COVID-19 Vaccine [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 29]. Available from: <http://www.cansinotech.com/html/1///179/180/556.html>
154. Logunov DY, Dolzhikova I V., Zubkova O V., Tukhvatullin AI, Shcheblyakov D V., Dzharullaeva AS, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. 2020 Sep 26;396(10255):887–97.
155. The Gamaleya National Center. RDIF e o estado de Bahia do Brasil acordaram fornecimento de até 50 milhões de doses da vacina “Sputnik V» para o Brasil [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27]. Available from: <https://sputnikvaccine.com/prt/newsroom/pressreleases/rdif-e-o-estado-de-bahia-do-brasil-acordaram-fornecimento-de-at-50-milh-es-de-doses-da-vacina-sputni/>
156. Instituto de Tecnologia do Paraná. Governo do Paraná assina memorando técnico com a Rússia para estudar vacina [Internet]. [cited 2020 Aug 29]. Available from: <http://www.tecpar.br/Noticia/Governo-do-Parana-assina-memorando-tecnico-com-Russia-para-estudar-vacina>
157. Câmara dos Deputados. Câmara externa debate desenvolvimento de vacina russa para Covid-19 [Internet]. [cited 2020 Sep 30]. Available from: <https://www.camara.leg.br/noticias/686789-COMISSAO-EXTERNA-DEBATE-DESENVOLVIMENTO-DE-VACINA-RUSSA-PARA-COVID-19>
158. Russian Direct Investment Fund. Russia seals another deal to supply and test its coronavirus vaccine abroad [Internet]. 2020 [cited 2020 Sep 18]. Available from: https://rdif.ru/Eng_fullNews/5850/
159. Governo do Estado da Bahia. Secretaria da Saúde. Bahia firma parceria com a Rússia para comercializar 50 milhões de doses da vacina contra o coronavírus [Internet]. [cited 2020 Sep 21]. Available from: <http://www.saude.ba.gov.br/2020/09/11/bahia-firma-parceria-com-a>

russia-para-comercializar-50-milhoes-de-doses-da-vacina-contra-o-coronavirus/

160. The Gamaleya National Center. RDIF e Dr. Reddy's acertam pesquisa clínica e entrega de 100 milhões de doses da vacina Sputnik V na Índia [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27]. Available from: <https://sputnikvaccine.com/prt/newsroom/pressreleases/rdif-e-dr-reddy-s-acertam-pesquisa-cl-nica-e-entrega-de-100-milh-es-de-doses-da-vacina-sputnik-v-na/>
161. The Gamaleya National Center. RDIF e LAXISAM acertam fornecimento de até 35 milhões de doses da vacina Sputnik V para a República do Uzbequistão [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27]. Available from: <https://sputnikvaccine.com/prt/newsroom/pressreleases/rdif-e-laxisam-acertam-fornecimento-de-at-35-milh-es-de-doses-da-vacina-sputnik-v-para-a-republica-d/>
162. The Gamaleya National Center. RDIF e Trinity Pharmaceuticals acordam fornecimento de 25 milhões de doses da vacina Sputnik V para o Nepal [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27]. Available from: <https://sputnikvaccine.com/prt/newsroom/pressreleases/rdif-e-trinity-pharmaceuticals-acordam-fornecimento-de-25-milh-es-de-doses-da-vacina-sputnik-v-para/>
163. The Gamaleya National Center. RDIF e Pharco acordam fornecimento de 25 milhões de doses da vacina "Sputnik V" para o Egito [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27]. Available from: <https://sputnikvaccine.com/prt/newsroom/pressreleases/rdif-e-pharco-acordam-fornecimento-de-25-milh-es-de-doses-da-vacina-sputnik-v-para-o-egito/>
164. Sputnik Vaccine. RDIF anuncia a entrega do primeiro lote da vacina Sputnik V à Venezuela para ensaios clínicos [Internet]. [cited 2020 Oct 22]. Available from: <https://sputnikvaccine.com/prt/newsroom/pressreleases/rdif-anuncia-a-entrega-do-primeiro-lote-da-vacina-sputnik-v-venezuela-para-ensaios-cl-nicos/>
165. Russian Direct Investment Fund. Ministry of Health and Prevention of the UAE approves Phase III clinical trials of the Sputnik V vaccine in the UAE [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27]. Available from: https://rdif.ru/Eng_fullNews/5889/
166. Empresa Brasil de Comunicação. União Química deve pedir registro da vacina russa à Anvisa em novembro | Agência Brasil [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27]. Available from: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2020-10/uniao-quimica-deve-pedir-registro-da-vacina-russa-anvisa-em-novembro>
167. União Química S/A. Parceria para produção da Sputnik [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27]. Available from: <https://www.uniaoquimica.com.br/novidades/pareceria-vacina-sputnik-uniao-quimica/>
168. FirstWord Pharma. Kazakhstan says it has secured supplies of Russian COVID-19 vaccine [Internet]. [cited 2020 Aug 31]. Available from: <https://www.firstwordpharma.com/node/1752443>
169. Fundo de Investimento Direto Russo. Pedido russo para a pré-qualificação da vacina

“Sputnik V” pela OMS é um dos primeiros desde o início das solicitações [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 19]. Available from: <https://sputnikvaccine.com/prt/newsroom/pressreleases/pedido-russo-para-a-pr-qualifica-da-vacina-sputnik-v-pela-oms-um-dos-primeiros-desde-o-in-cio-das-/>

170. Fundo de Investimentos Diretos da Rússia. RDIF e União Química submetem os documentos para o registro da vacina “Sputnik V” ao regulador brasileiro [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 19]. Available from: <https://sputnikvaccine.com/prt/newsroom/pressreleases/rdif-e-uni-o-qu-mica-submetem-os-documentos-para-o-registro-da-vacina-sputnik-v-ao-regulador-brasile/>
171. Sputnik V Vaccine. Eficácia da vacina Sputnik V contra o coronavírus foi de 92% durante a primeira análise provisória de dados de ensaios clínicos de fase 3 na Federação Russa [Internet]. [cited 2020 Nov 26]. Available from: <https://sputnikvaccine.com/prt/newsroom/pressreleases/efic-cia-da-vacina-sputnik-v-contr-o-coronav-rus-foi-de-92-durante-a-primeira-an-lise-provis-ria-de/>
172. Sputnik V Vaccine. RDIF e GL Rapha (Hankook Korus) acertam produção de mais de 150 milhões de doses da vacina “Sputnik V” por ano na Coreia do Sul [Internet]. [cited 2020 Nov 26]. Available from: <https://sputnikvaccine.com/prt/newsroom/pressreleases/rdif-e-gl-rapha-hankook-korus-acertam-produ-o-de-mais-de-150-milh-es-de-doses-da-vacina-sputnik-v-po/>
173. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa realiza reunião sobre vacina Sputnik V [Internet]. [cited 2020 Nov 19]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/anvisa-realiza-reuniao-sobre-vacinasputnik-v>
174. Novavax. Novavax Announces Positive Phase 1 Data for its COVID-19 Vaccine Candidate [Internet]. [cited 2020 Sep 26]. Available from: <https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-announces-positive-phase-1-data-its-covid-19-vaccine>
175. Novavax. Novavax to Present COVID-19 Vaccine Candidate Progress at 2nd ISV COVID-19 Vaccines Virtual Congress | Novavax Inc. - IR Site [Internet]. [cited 2020 Jul 20]. Available from: <https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-present-covid-19-vaccine-candidate-progress-2nd-isv>
176. Novavax. Novavax Initiates Phase 3 Efficacy Trial of COVID-19 Vaccine in the United Kingdom [Internet]. [cited 2020 Sep 29]. Available from: <https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-initiates-phase-3-efficacy-trial-covid-19-vaccine-united>
177. Tian J-H, Patel N, Haupt R, Zhou H, Weston S, Lague J, et al. SARS-CoV-2 spike glycoprotein vaccine candidate NVX-CoV2373 elicits 1 immunogenicity in baboons and protection in mice. bioRxiv.
178. Keech C, Glenn GM, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, et al. First-in-Human Trial of a

SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine Authors, highest degree, and affiliation/institution. medRxiv.

179. Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, et al. Phase 1–2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Sep 2;
180. Bangaru S, Ozorowski G, Turner HL, Antanasijevic A, Huang D, Wang X, et al. Structural analysis of full-length SARS-CoV-2 spike protein from an advanced vaccine candidate. *Science* (80-) [Internet]. 2020 Oct 20 [cited 2020 Oct 28];eabe1502. Available from: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.abe1502>
181. Glenn G. Novavax. NVX-CoV2373 Vaccine for COVID-19 [Internet]. 2020 May [cited 2020 Jun 29]. Available from: <https://novavax.com/download/files/2020-05-13WVCWebinarCOVID19v3.pdf>
182. Serum Institute Of India. Novavax signs COVID-19 vaccine supply deal with India’s Serum Institute [Internet]. [cited 2020 Aug 12]. Available from: https://www.seruminstitute.com/news_novavax-signs-covid-19-vaccine-supply-deal-with-indias-serum-institute.php
183. Novavax. Clinical Study Protocol [Internet]. [cited 2020 Nov 12]. Available from: <https://www.novavax.com/sites/default/files/2020-11/2019nCoV302Phase3UKVersion2FinalCleanRedacted.pdf>
184. Novavax. Novavax Provides Phase 3 COVID-19 Vaccine Clinical Development Update [Internet]. [cited 2020 Nov 30]. Available from: <https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-provides-phase-3-covid-19-vaccine-clinical-development>
185. Novavax. Novavax and Commonwealth of Australia Announce Agreement in Principle for Acquisition of Novavax COVID-19 Vaccine [Internet]. [cited 2020 Nov 11]. Available from: <https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-and-commonwealth-australia-announce-agreement-principle>
186. Yadav P, Kumar S, Patil D, Mohandas S, Shete A, Bhati G, et al. Remarkable immunogenicity and protective efficacy of BBV152, an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in rhesus macaques. *Nat Res* - under Rev.
187. Bharat Biotech. COVAXIN[®] to boost the immune response and longer-lasting immunity with ViroVax’s adjuvant [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 18]. Available from: <https://www.bharatbiotech.com/images/press/COVAXIN-to-boost-the-immune-response-and-longer-lasting-immunity-with-ViroVax-adjuvant.pdf>
188. Ward BJ, Gobeil P, Séguin A, Atkins J, Boulay I, Charbonneau P-Y, et al. Phase 1 trial of a Candidate Recombinant Virus-Like Particle Vaccine for Covid-19 1 Disease Produced in Plants 2 3. medRxiv.

189. Medicago. Medicago begins Phase I clinical trials for its COVID-19 vaccine candidate [Internet]. [cited 2020 Jul 28]. Available from: <https://www.medicago.com/en/newsroom/medicago-begins-phase-i-clinical-trials-for-its-covid-19-vaccine-candidate/>
190. Medicago. Medicago signs agreements with the Government of Canada to supply up to 76 million doses of its recombinant plant-derived COVID-19 vaccine [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 29]. Available from: <https://www.medicago.com/en/newsroom/medicago-signs-agreements-with-the-government-of-canada-to-supply-up-to-76-million-doses-of-its-recombinant-plant-derived-covid-19-vaccine/>
191. Medicago announces positive Phase 1 results for its COVID-19 vaccine candidate [Internet]. [cited 2020 Nov 26]. Available from: <https://www.medicago.com/en/newsroom/medicago-announces-positive-phase-1-results-for-its-covid-19-vaccine-candidate/>
192. Medicago. Medicago and GSK announce start of Phase 2/3 clinical trials of adjuvanted COVID-19 vaccine candidate [Internet]. [cited 2020 Nov 19]. Available from: <https://www.medicago.com/en/newsroom/medicago-and-gsk-announce-start-of-phase-2-3-clinical-trials-of-adjuvanted-covid-19-vaccine-candidate/>
193. National Health Commission of People's Republic of China. Vaccine to undergo 3rd phase of trials [Internet]. [cited 2020 Nov 27]. Available from: http://en.nhc.gov.cn/2020-11/20/c_82209.htm
194. Har-Noy M, Or R. Allo-priming as a universal anti-viral vaccine: Protecting elderly from current COVID-19 and any future unknown viral outbreak. *J Transl Med.* 2020 May 12;18(1):196.
195. Pu J, Yu Q, Yin Z, Zhang Y, Li X, Li D, et al. An in-depth investigation of the safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine. *medRxiv.* 2020 Jan 1;2020.09.27.20189548.
196. Che Y, Liu X, Pu Y, Zhou M, Zhao Z, Jiang R, et al. Randomized, double-blinded and placebo-controlled phase II trial of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults. *Clin Infect Dis.* 2020 Nov 9;
197. Curevac AG. CureVac Initiates Phase 2a Clinical Trial of COVID-19 Vaccine Candidate – CureVac [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 30]. Available from: <https://www.curevac.com/en/2020/09/29/curevac-initiates-phase-2a-clinical-trial-of-covid-19-vaccine-candidate/>
198. Inovio. Inovio Pharmaceuticals, Inc. - INOVIO Announces Initiation of Phase 2 Segment of its Phase 2/3 Clinical Trial for its COVID-19 DNA Vaccine Candidate, INO-4800; Trial Will Be Funded by the U.S. Department of Defense [Internet]. [cited 2020 Nov 18]. Available from: <http://ir.inovio.com/news-releases/news-releases-details/2020/INOVIO-Announces-Initiation-of-Phase-2-Segment-of-its-Phase-23-Clinical-Trial-for-its-COVID-19-DNA-Vaccine->

199. Smith TRF, Patel A, Ramos S, Elwood D, Zhu X, Yan J, et al. Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19. *Nat Commun.* 2020 May;11(1):2601.
200. Patel A, Walters J, Reuschel EL, Schultheis K, Parzych E, Gary EN, et al. Intradermal-delivered DNA vaccine provides anamnestic protection in a rhesus macaque SARS-CoV-2 challenge model. *bioRxiv.*
201. Inovio Pharmaceuticals I. INOVIO adiciona Thermo Fisher Scientific ao Global Manufacturing Consortium [Internet]. 2020 [cited 2020 Sep 10]. Available from: <http://ir.inovio.com/news-releases/news-releases-details/2020/INOVIO-Adds-Thermo-Fisher-Scientific-To-Global-Manufacturing-Consortium/default.aspx>
202. Seo YB, Suh YS, Ryu JI, Jang H, Oh H, Koo B-S, et al. Soluble Spike DNA vaccine provides long-term protective immunity against SAR-CoV-2 in mice and nonhuman primates. *bioRxiv.* 2020 Oct 10;
203. ZydusCadila. Zydus starts human dosing of its vaccine “ZyCoV-D” [Internet]. [cited 2020 Jul 28]. Available from: www.zyduscadila.com
204. Zydus Cadila. Zydus Cadila Announces Completion of Dosing in Phase I Clinical Trial of ZyCoV-D [Internet]. 2020 Aug [cited 2020 Nov 26]. Available from: www.zyduscadila.com
205. Arcturus Therapeutics. Arcturus Therapeutics Announces Positive Interim ARCT-021 (LUNAR-COV19) Phase 1/2 Study Results for Both Single Shot and Prime-boost Regimens, and Up to \$220 Million in Additional Financial Commitments from Singapore [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 28]. Available from: <https://ir.arcturusrx.com/node/10176/pdf>
206. de Alwis R, Gan ES, Chen S, Leong YS, Tan HC, Zhang SL, et al. A Single Dose of Self-Transcribing and Replicating RNA Based SARS-CoV-2 Vaccine Produces Protective Adaptive Immunity In Mice. *bioRxiv.* 2020 Jan 1;2020.09.03.280446.
207. Recipharm. Recipharm signs agreement with Arcturus Therapeutics to support the manufacture of LUNAR[®]-COV19 (ARCT-021) vaccine candidate [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 26]. Available from: <https://www.recipharm.com/press/recipharm-signs-agreement-arcturus-therapeutics-support-manufacture-lunar[®]-cov19-arct-021>
208. Finlay. Proceso de Reclutamiento para el Ensayo Clínico del candidato vacunal anti SARS-CoV- 2 [Internet]. [cited 2020 Sep 29]. Available from: <https://www.finlay.edu.cu/blog/proceso-de-reclutamiento-para-el-ensayo-clinico-del-candidato-vacunal-anti-sars-cov-2/>
209. CureVac. CureVac Reports Positive Preclinical Data for its COVID-19 Vaccine Candidate, CVnCoV [Internet]. [cited 2020 Oct 30]. Available from: <https://www.curevac.com/en/2020/10/23/curevac-reports-positive-preclinical-data-for-its->

210. CureVac. CureVac Reports Positive Interim Phase 1 Data for its COVID-19 Vaccine Candidate, CVnCoV [Internet]. [cited 2020 Nov 25]. Available from: <https://www.curevac.com/en/2020/11/02/curevac-reports-positive-interim-phase-1-data-for-its-covid-19-vaccine-candidate-cvncov/>
211. Rauch S, Roth N, Schwendt K, Fotin-Mleczek M, Mueller SO, Petsch B. mRNA based SARS-CoV-2 vaccine candidate CVnCoV induces high levels of virus neutralizing antibodies and mediates protection in rodents. bioRxiv [Internet]. 2020 Oct 23 [cited 2020 Oct 28];2020.10.23.351775. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.10.23.351775>
212. Kremsner P, Mann P, Bosch J, Fendel R, Gabor JJ, Kreidenweiss A, et al. Phase 1 Assessment of the Safety and Immunogenicity of an mRNA- Lipid Nanoparticle Vaccine Candidate Against SARS-CoV-2 in Human Volunteers. medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.11.09.20228551. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/11/09/2020.11.09.20228551.abstract>
213. Curevac AG. CureVac Expected to Receive up to 252 million Euros from the German Federal Ministry of Research for Further COVID-19 Vaccine Development and Production Capacity Expansion – CureVac [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 30]. Available from: <https://www.curevac.com/en/2020/09/04/curevac-expected-to-receive-up-to-252-million-euros-from-the-german-federal-ministry-of-research-for-further-covid-19-vaccine-development-and-production-capacity-expansion/>
214. CureVac. GSK and CureVac announce strategic mRNA technology collaboration [Internet]. [cited 2020 Jun 29]. Available from: <https://www.curevac.com/en/2020/07/20/gsk-and-curevac-announce-strategic-mrna-technology-collaboration/>
215. CureVac. CureVac’s COVID-19 Vaccine Candidate, CVnCoV, Suitable for Standard Fridge Temperature Logistics. 2020 Nov.
216. CureVac. European Commission Announces That Tomorrow It Will Authorize the Agreement with CureVac for the Supply of up to 405 Million Doses of mRNA-Based COVID-19 Vaccine Candidate, CVnCoV [Internet]. [cited 2020 Nov 25]. Available from: <https://www.curevac.com/en/2020/11/16/european-commission-announces-that-tomorrow-it-will-authorize-the-agreement-with-curevac-for-the-supply-of-up-to-405-million-doses-of-mrna-based-covid-19-vaccine-candidate-cvncov/>
217. CureVac. CureVac Establishes European-Based Network to Ramp Up Manufacturing of its COVID-19 Vaccine Candidate, CVnCoV [Internet]. [cited 2020 Nov 25]. Available from: <https://www.curevac.com/en/2020/11/17/curevac-establishes-european-based-network-to-ramp-up-manufacturing-of-its-covid-19-vaccine-candidate-cvncov/>
218. Kalnin K V, Plitnik T, Kishko M, Zhang J, Zhang D, Anosova NG, et al. Immunogenicity of novel mRNA COVID-19 vaccine MRT5500 in mice and non-human primates. [cited 2020 Oct

21]; Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.10.14.337535>

219. GlaxoSmithKline plc. Sanofi and GSK in advanced discussions with European Union to supply up to 300 million doses of COVID-19 vaccine | GSK [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 18]. Available from: <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/sanofi-and-gsk-in-advanced-discussions-with-european-union-to-supply-up-to-300-million-doses-of-covid-19-vaccine/>
220. GlaxoSmithKline plc. Sanofi and GSK confirm agreement with European Union to supply up to 300 million doses of adjuvanted COVID-19 vaccine [Internet]. [cited 2020 Oct 23]. Available from: <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/sanofi-and-gsk-confirm-agreement-with-european-union-to-supply-up-to-300-million-doses-of-adjuvanted-covid-19-vaccine/>
221. GlaxoSmithKline plc. Sanofi and GSK sign agreements with the Government of Canada to supply up to 72 million doses of adjuvanted COVID-19 vaccine [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 23]. Available from: <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/sanofi-and-gsk-sign-agreements-with-the-government-of-canada-to-supply-up-to-72-million-doses-of-adjuvanted-covid-19-vaccine/>
222. Merck. Merck's SARS-CoV-2/COVID-19 Research Efforts: Timeline [Internet]. [cited 2020 Nov 27]. Available from: https://www.merck.com/wp-content/uploads/sites/5/2020/10/MRK_Timeline_COVID_D08_VF.pdf
223. Yang JJ, Wang W, Chen Z, Lu S, Yang F, Bi Z, et al. A vaccine targeting the RBD of the S protein of SARS-CoV-2 induces protective immunity. *Nature*. 2020 Jul 29;1–6.
224. McKay PF, Hu K, Blakney AK, Samnuan K, Brown JC, Penn R, et al. Self-amplifying RNA SARS-CoV-2 lipid nanoparticle vaccine candidate induces high neutralizing antibody titers in mice. *Nat Commun*. 2020 Dec 1;11(1):1–7.
225. Imperial College London. Manufacturing and distribution | Faculty of Medicine | Imperial College London [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 17]. Available from: <https://www.imperial.ac.uk/covid-19-vaccine-trial/manufacturing-and-distribution/>
226. Symvivo. First Healthy Volunteer Dosed in Phase 1 Clinical Trial of Symvivo's Oral COVID-19 Vaccine Candidate [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 26]. Available from: <https://www.symvivo.com/news/first-healthy-volunteer-dosed-in-symvivos-phase-1-clinical-trial>
227. Symvivo. Symvivo Receives Funding for COVID-19 Vaccine Program [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 29]. Available from: <https://www.symvivo.com/news/symvivo-corporation-receives-funding-for-covid-19-vaccine-program>
228. Zhang NN, Li XF, Deng YQ, Zhao H, Huang YJ, Yang G, et al. A Thermostable mRNA Vaccine against COVID-19. *Cell*. 2020 Sep 3;182(5):1271-1283.e16.

229. Clover Biopharma. CEPI extends partnership with Clover Biopharmaceuticals to fund COVID-19 vaccine candidate through global Phase 2/3 study to licensure [Internet]. [cited 2020 Nov 6]. Available from: <http://www.cloverbiopharma.com/index.php?m=content&c=index&a=show&catid=11&id=52>
230. Liang JG, Su D, Song T-Z, Zeng Y, Huang W, Wu J, et al. S-Trimer, a COVID-19 subunit vaccine candidate, induces protective immunity in nonhuman primates. bioRxiv.
231. Sypharma Pty Ltd. Sypharma partners with Vaxine Pty Ltd. to manufacture COVID-19 vaccine product | Sypharma Pty Ltd [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 28]. Available from: <https://www.sypharma.com.au/sypharma-partners-with-vaxine-pty-ltd-to-manufacture-covid-19-vaccine-product/>
232. Flinders University. \$1m for Covax-19 vaccine work - Flinders In Touch [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 29]. Available from: <https://blogs.flinders.edu.au/fit/2020/09/03/1m-for-covax-19-vaccine-work/>
233. Kuo T-Y, Lin M-Y, Coffman RL, Campbell JD, Traquina P, Lin Y-J, et al. Development of CpG-adjuvanted stable prefusion SARS-CoV-2 spike antigen as a subunit vaccine against COVID-19. Sci Rep. 2020;10(1):20085.
234. Medigen. MVC and NIHE Partner to Develop COVID-19 Vaccine in Vietnam [Internet]. [cited 2020 Nov 27]. Available from: http://www.medigenvac.com/public/en/news/detail/62?from_sort=2
235. Reithera. Update on The GRAd-COV2 COVID-19 Vaccine Candidate [Internet]. [cited 2020 Nov 27]. Available from: <https://www.reithera.com/2020/11/24/reithera-announces-its-grad-cov2-covid-19-vaccine-candidate-is-well-tolerated-and-induces-clear-immune-responses-in-healthy-subjects-aged-18-55-years-phase-1-trial-to-advance-into-elderly-subjects-age/>
236. Capone S, Raggioli A, Gentile M, Battella S, Lahm A, Sommella A, et al. Immunogenicity of a new gorilla adenovirus vaccine candidate for COVID-19. bioRxiv. 2020 Jan 1;2020.10.22.349951.
237. Univercells . ReiThera, Leukocare & Univercells announce fast-track development of a COVID-19 vaccine - Univercells [Internet]. [cited 2020 Sep 1]. Available from: <https://www.univercells.com/newsroom/reithera-leukocare-and-univercells-announce-fast-track-development-of-a-covid-19-vaccine/>
238. Covaxx Vaccine. Our vaccine [Internet]. [cited 2020 Sep 24]. Available from: <https://www.covaxx.com/vaccine>
239. Minas terá prioridade na compra de vacina da Covaxx - Gerais - Estado de Minas [Internet]. [cited 2020 Sep 24]. Available from:

https://www.em.com.br/app/noticia/gerais/2020/09/14/interna_gerais,1185326/minas-tera-prioridade-na-compra-de-vacina-da-covaxx.shtml

240. Vaxart. Vaxart Announces Additional Data from Hamster Challenge Study of its Oral COVID-19 Vaccine | Vaxart, Inc. [Internet]. [cited 2020 Nov 27]. Available from: <https://investors.vaxart.com/news-releases/news-release-details/vaxart-announces-additional-data-hamster-challenge-study-its>
241. Moore AC, Dora EG, Peinovich N, Tucker KP, Lin K, Cortese M, et al. Pre-clinical studies of a recombinant adenoviral mucosal vaccine to prevent SARS-CoV-2 infection. bioRxiv.
242. Vaxart. Vaxart Announces Positive Hamster Challenge Study Data for its Oral COVID-19 Vaccine [Internet]. [cited 2020 Oct 29]. Available from: <https://investors.vaxart.com/news-releases/news-release-details/vaxart-announces-positive-hamster-challenge-study-data-its-oral>
243. Vaxart. Vaxart's COVID-19 Vaccine Selected for the U.S. Government's Operation Warp Speed | Vaxart, Inc. [Internet]. [cited 2020 Jul 13]. Available from: <https://investors.vaxart.com/news-releases/news-release-details/vaxarts-covid-19-vaccine-selected-us-governments-operation-warp>
244. Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. UKE - Pressemitteilung - Erste Probanden erhalten im Rahmen der klinischen Phase-I-Studie Impfstoff gegen COVID-19 [Internet]. [cited 2020 Nov 27]. Available from: https://www.uke.de/allgemein/presse/pressemitteilungen/detailseite_100100.html
245. ImmunityBio. ImmunityBio, NantKwest Announce Positive Interim Phase 1 Safety Data of hAd5 COVID-19 Vaccine Dose Study - ImmunityBio [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 27]. Available from: <https://immunitybio.com/immunitybio-nantkwest-announce-positive-interim-phase-1-safety-data-of-had5-covid-19-vaccine-dose-study/>
246. Rice A, Verma M, Shin A, Zakin L, Sieling P, Tanaka S, et al. A Next Generation Bivalent Human Ad5 COVID-19 Vaccine Delivering Both Spike and Nucleocapsid Antigens Elicits Th1 Dominant CD4+, CD8+ T-cell and Neutralizing Antibody Responses. bioRxiv.
247. ImmunityBio I. ImmunityBio e NantKwest anunciam o primeiro paciente administrado no ensaio clínico de fase 1 do novo candidato à vacina COVID-19 hAd5 - ImmunityBio [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 25]. Available from: <https://immunitybio.com/immunitybio-nantkwest-announce-first-patient-dosed-in-phase-1-clinical-trial-of-novel-covid-19-vaccine-candidate-had5/>
248. Entos Pharma. Entos Pharmaceuticals Awarded up to \$5M in NRC IRAP funding to Conduct Phase I Clinical Trial of COVID-19 DNA Vaccine [Internet]. [cited 2020 Oct 23]. Available from: <https://www.entospharma.com/news/entos-pharmaceuticals-awarded-funding-to-conduct-phase-1-clinical-trial-of-covid-19-dna-vaccine>

249. Entos. Entos Working with Applied Pharmaceutical Innovation to Enable In-house Development and Manufacturing Capability of COVID-19 DNA Vaccine [Internet]. [cited 2020 Nov 27]. Available from: <https://www.entospharma.com/news/entos-working-with-applied-pharmaceutical-innovation-to-enable-in-house-development-and-manufacturing-capability-of-covid-19-dna-vaccine>
250. Codagenix. Serum Institute of India Initiates Manufacturing of Codagenix's Intranasal Live-Attenuated COVID-19 Vaccine Candidate [Internet]. [cited 2020 Nov 27]. Available from: <https://codagenix.com/news/>
251. Providence Cancer Institute. FDA Approves Providence Cancer Institute COVID-19 Vaccine Trial [Internet]. [cited 2020 Nov 27]. Available from: <https://www.providence.org/news/uf/636983944>
252. Verma A, Singh A. Animal Biotechnology - Models in Discovery and Translation [Internet]. 2nd Editio. Academic Press; 2014 [cited 2020 Oct 19]. Available from: <https://www.elsevier.com/books/animal-biotechnology/verma/978-0-12-811710-1>
253. United States. Department of Health & Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. The Pink Book Home. Chapter 1: Principles of Vaccination. [Internet]. [cited 2020 Sep 22]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/prinvac.html>
254. Fundação Oswaldo Cruz. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos. Vacinas virais [Internet]. [cited 2020 Sep 17]. Available from: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/perguntas-frequentes/perguntas-frequentes-vacinas-menu-topo/131-plataformas/1574-vacinas-virais>
255. Frederiksen LSF, Zhang Y, Foged C, Thakur A. The Long Road Toward COVID-19 Herd Immunity: Vaccine Platform Technologies and Mass Immunization Strategies. *Front Immunol.* 2020 Jul 21;11:1817.
256. van Riel D, de Wit E. Next-generation vaccine platforms for COVID-19. *Nat Mater.* 2020 Aug 1;19(8):810–2.
257. Faqi A. *A Comprehensive Guide to Toxicology in Nonclinical Drug Development.* 2nd editio. Faqi A, editor. Elsevier Science Publishing Co Inc; 2017.
258. Oliveira Diniz M, de Souza Ferreira LC. Biotecnologia aplicada ao desenvolvimento de vacinas. *Estud Avancados.* 2010;24(70):19–30.
259. Callaway E. The Race for Coronavirus Vaccines. *Nat .* 2020 Apr 30;580:576–7.
260. Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. *Immunity.* 2020;52(4):583–9.
261. Zhang J, Zeng H, Gu J, Li H, Zheng L, Zou Q. Progress and Prospects on Vaccine Development against SARS-CoV-2. *Vaccines.* 2020 Mar 29;8(2):153.

262. Ura T, Okuda K, Shimada M. Developments in viral vector-based vaccines. *Vaccines*. 2014 Jul 29;2(3):624–41.
263. Oliveira B de A, França E dos S, Souza VG, Vallinoto ACR, Silva ANMR da. Vetores virais para uso em terapia gênica. *Rev Pan-Amazônica Saúde*. 2018 Sep;9(2):57–66.
264. Brindley D, Fuerstenau-Sharp M, Smith J, Kim Bure, Pettitt D, Mitrophanous K, et al. Emerging Platform Bioprocesses for Viral Vectors and Gene Therapies - BioProcess International [Internet]. BioProcess International. 2016 [cited 2020 Sep 16]. Available from: <https://bioprocessintl.com/2016/emerging-platform-bioprocesses-for-viral-vectors-and-gene-therapies/>
265. Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, Petsch B. New vaccine technologies to combat outbreak situations. *Front Immunol*. 2018 Sep 19;9.
266. Chen H, Xiang ZQ, Li Y, Kurupati RK, Jia B, Bian A, et al. Adenovirus-Based Vaccines: Comparison of Vectors from Three Species of Adenoviridae. *J Virol*. 2010 Oct 15;84(20):10522–32.
267. Barnes E, Folgori A, Capone S, Swadling L, Aston S, Kurioka A, et al. Novel Adenovirus-Based Vaccines Induce Broad and Sustained T Cell Responses to HCV in Man. *Sci Transl Med*. 2012 Jan 4;4(115):115ra1-115ra1.
268. Li L, Petrovsky N. Molecular mechanisms for enhanced DNA vaccine immunogenicity. *Expert Rev Vaccines*. 2016 Mar 3;15(3):313–29.
269. Hobernik D, Bros M. DNA vaccines — How far from clinical use? *Int J Mol Sci*. 2018 Nov 15;19(11).
270. Inovio. DNA Medicines Technology [Internet]. [cited 2020 Sep 16]. Available from: <https://www.inovio.com/dna-medicines-technology/>
271. Kaur SP, Gupta V. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. *Virus Res*. 2020 Oct 15;288:198114.
272. Maruggi G, Zhang C, Li J, Ulmer JB, Yu D. mRNA as a Transformative Technology for Vaccine Development to Control Infectious Diseases. *Mol Ther*. 2019 Apr 10;27(4):757–72.
273. Caddy S. Developing a vaccine for covid-19. *BMJ*. 2020 May 4;369.
274. Wang F, Kream RM, Stefano GB. An Evidence Based Perspective on mRNA-SARS-CoV-2 Vaccine Development. *Med Sci Monit*. 2020 Apr 21;26.
275. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines-a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov*. 2018 Mar 28;17(4):261–79.

276. Knights AJ, Nuber N, Thomson CW, de la Rosa O, Jäger E, Tiercy J-M, et al. Modified tumour antigen-encoding mRNA facilitates the analysis of naturally occurring and vaccine-induced CD4 and CD8 T cells in cancer patients. *Cancer Immunol Immunother*. 2009 Mar 29;58(3):325–38.
277. Dance A. Coronavirus vaccines get a biotech boost. *Nature*. 2020 Jul 1;583(7817):647–9.

Apêndice 1 – Quadro com padronização do conteúdo técnico e científico de cada candidata à vacina.

| Número identificador | Nome do desenvolvedor(es) primário(s) |
|---------------------------------------|--|
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | Indica o nome de todos os desenvolvedores, iniciando pelo desenvolvedor primário e, na sequência, os parceiros envolvidos em quaisquer etapas do desenvolvimento, da realização de ensaios clínicos ou da produção industrial. |
| País | Refere qual(is) o (s) país(es) do(s) desenvolvedor(es) primário(s). São considerados apenas os países envolvidos no desenvolvimento da vacina desde o início do projeto. |
| Nome da vacina | Descreve o(s) nome(s) pelo(s) qual (is) a vacina é designada pelos desenvolvedores. Para facilitar a identificação da vacina, foram elencados todos os nomes encontrados. |
| Plataforma tecnológica | Aponta a plataforma tecnológica utilizada, conforme classificação disposta no Apêndice 2. Obs.: Classificou-se como “outra” os casos nos quais o desenvolvedor não informa o tipo de plataforma. |
| Fase de desenvolvimento | Informa a fase mais avançada do desenvolvimento, conforme indicado nas plataformas de registro de ensaios clínicos (ClinicalTrials.gov e ICTRP-OMS). Para fins da coleta dessa informação, é considerado o conteúdo dentro do campo específico “fase” mencionado nas plataformas de registro. |
| Registros dos ensaios clínicos | Indica o código identificador sob o qual o estudo foi inscrito nas plataformas de registro de ensaios clínicos. |
| Detalhes dos ensaios clínicos | Apresenta as principais informações disponíveis de cada estudo clínico em desenvolvimento, como: i) características gerais do estudo ii) número do registro; iii) número de doses da vacina (informação preliminar obtida por meio das doses reportadas nos ensaios clínicos. Somente com a aprovação do registro sanitário é que a posologia de cada vacina será definida); iv) número total de participantes de pesquisa (também denominados como voluntários, para fins do presente documento); v) país(es) onde o estudo é/será realizado; vi) a data de início do estudo ou a data estimada de início; Em “Outras informações”, estão dispostas as informações provindas de outras fontes (p. ex., <i>press releases</i> dos desenvolvedores). |
| Publicações | Apresenta a descrição das publicações já disponíveis na literatura científica e sumariza as principais informações referentes aos resultados dos estudos, a saber: - Estudos Pré-clínicos (apenas <i>in vivo</i>): tipo de modelo animal, objetivo do estudo, número de doses testadas e eficácia quanto à produção de anticorpo e produção de células T (bem como outros tipos de respostas); - Estudos clínicos: objetivo do estudo, delineamento, número de doses, segurança quanto às reações adversas graves e reatogenicidade, nº de participantes, anticorpos neutralizantes formados e outras respostas imunológicas (celular, humoral). |
| Outras informações | Apresenta informações relevantes sobre acordos comerciais, valor estimado por dose (quando disponíveis), aporte financeiro realizado por países ou instituições, capacidade de produção, aprovação nos órgãos regulatórios brasileiros, participação em portfólios de iniciativas internacionais, entre outras. |

Apêndice 2 – Quadro com descrição das principais plataformas de desenvolvimento de vacinas, existência de vacinas licenciadas, mecanismos de ação e características gerais.

| Tipo de vacina | Plataforma | Existência de vacina humana licenciada com a plataforma | Apresentação / Mecanismo de ação | Características |
|-----------------|---------------------|---|---|---|
| Vacina de Vírus | Vírus vivo atenuado | Sim (ex: febre amarela, tríplice viral [sarampo, caxumba, rubéola], varicela, poliomielite) | <p>As vacinas de vírus vivo atenuado contêm uma versão do vírus enfraquecido em laboratório por meio de cultura em tecidos ou ovos embrionários. A cepa atenuada é significativamente diferente da forma patogênica original, portanto, não pode causar doença, mas pode efetivamente induzir a resposta imune. Eles são capazes de se replicar fornecendo estímulo antigênico contínuo durante um período de tempo²⁵².</p> <p>A resposta imune a uma vacina viva atenuada é idêntica à produzida por uma infecção natural. As vacinas vivas promovem respostas imunes humorais e mediadas por células, resultando em proteção imunológica induzida mais rapidamente e de longo prazo. Geralmente, as vacinas vivas atenuadas produzem imunidade com uma única dose, exceto quando administradas por via oral. Nenhum adjuvante é necessário neste tipo de vacina²⁵³.</p> | <p>As vacinas atenuadas de vírus vivo são produzidas por processo amplamente conhecido pelo setor farmacêutico, que já é usado em diferentes vacinas humanas licenciadas e em laboratórios públicos oficiais brasileiros. No entanto, o processo de redução da virulência para níveis considerados seguros para a aplicação clínica (vacinação) pode ser demorado. Ressalta-se que essas vacinas são contraindicadas para indivíduos imunodeprimidos e gestantes²⁵⁴.</p> |
| | Vírus inativado | Sim (ex: anti-rábica, influenza, poliomielite, hepatite A) | <p>As vacinas inativadas são produzidas pelo cultivo do vírus inteiro ou de componentes específicos derivados do patógeno em meios de cultura, inativando-os por meio de agentes físicos ou químicos. Esse processo deve ocorrer em instalações de nível de biossegurança</p> | <p>As vacinas de vírus inativada são produzidas por processo amplamente conhecido pelo setor farmacêutico, que já é usado em diferentes vacinas humanas licenciadas e em laboratórios públicos oficiais brasileiros. São vacinas sem risco de causar infecção em pessoas imunodeprimidas ou</p> |

| Tipo de vacina | Plataforma | Existência de vacina humana licenciada com a plataforma | Apresentação / Mecanismo de ação | Características |
|---------------------------|--|---|--|--|
| | | | 3 (NB-3). O vírus inativado não tem a capacidade de replicação como os vírus atenuados ²⁵⁵ , necessitando de adjuvantes para estimular o sistema imunológico ²⁵⁶ . Sem a replicação do vírus, o sistema imunológico não fica exposto às grandes quantidades de antígenos. São vacinas seguras e normalmente são necessárias doses adicionais ("reforço") em intervalos variados ao longo dos anos para garantir a imunidade ²⁵⁷ . | em gestantes e seu feto. Esse tipo de vacina normalmente exige esquemas vacinais multidoses ²⁵⁴ . |
| Vacina de proteína | Vacina baseada em subunidade proteica | Sim (ex: hepatite B) | São elaboradas a partir de fragmentos do vírus (antígeno) purificados, que podem ser a proteína S ou uma parte dela denominada de domínio de ligação ao receptor (RDB). Essas proteínas virais serão incorporadas nas formulações das vacinas que são produzidas por técnicas de engenharia genética em sistemas de expressão heteróloga, em que são usados microrganismos, como bactérias e leveduras, ou células de mamíferos ou de insetos, como fonte para os antígenos ^{256,258,259} . Os fragmentos do vírus desencadeiam uma resposta imune sem expor o corpo ao vírus inteiro. O mecanismo de ação desta vacina consiste numa forte produção de anticorpos neutralizantes, a produção de células T _h CD4 ⁺ e uma fraca resposta de célula T CD8 ⁺ ⁵ . | Consideradas seguras por não possuírem o material genético do vírus, compostas de proteínas recombinantes ou peptídeos sintéticos. Geralmente não induzem efeitos colaterais nos locais da injeção ^{260,261} . Requer o uso de adjuvante e repetidas aplicações da vacina para gerar uma resposta imunológica ⁵ , o que aumenta o risco de desenvolver um mecanismo chamado de amplificação dependente de anticorpo (ADE) ²⁶¹ . |
| | Vacina de partículas semelhantes a vírus (VLP) | Sim (ex: papilomavírus - HPV) | São proteínas virais estruturais (antígenos) que são produzidas a partir da tecnologia da engenharia genética que, ao serem purificadas, formam uma nanopartícula semelhante ao vírus (VLP). Não possuem o material genético do vírus. A presença da proteína S | As proteínas recombinantes podem ser produzidas <i>in vitro</i> em culturas de células ou a partir de vetores virais <i>in vivo</i> . Não requerem laboratórios de biossegurança avançada para a sua produção ^{256,258,259} . Não possuem a capacidade de infectar a célula, pois não há presença do |

| Tipo de vacina | Plataforma | Existência de vacina humana licenciada com a plataforma | Apresentação / Mecanismo de ação | Características |
|------------------------------|----------------------------------|---|--|---|
| | | | <p>na superfície da nanopartícula permite que ela entre na célula humana, tal qual como ocorre no mecanismo do vírus em uma infecção^{256,258,259}.</p> <p>O mecanismo de ação desta vacina consiste numa forte produção de anticorpos neutralizantes, a produção de células T_h CD4⁺ e uma fraca resposta de célula T CD8⁺. Ao contrário das vacinas de subunidade, a proteína S na superfície da VLP é capaz de ativar a diretamente as células B⁵.</p> | <p>material genético do vírus^{256,259}. Requer o uso de adjuvantes e repetidas aplicações⁵.</p> |
| Vacina de Vetor Viral | Vacina baseada em vetores virais | Sim (ex: ebola) | <p>Para a construção de um vetor viral, são utilizados vírus geneticamente modificados para reduzir ou eliminar a patogenicidade, vírus pouco patogênicos são frequentemente selecionados, como adenovírus, retrovírus, lentivírus, entre outros. Com técnicas da engenharia genética, é possível adicionar ao DNA desses vírus o gene do vírus alvo, por exemplo, SARS-Cov-2, tornando-o um vírus recombinante²⁶². Ao ser inoculado, o vetor viral com DNA ou RNA modificados (vírus recombinante), produz a proteína do vírus alvo estimulando a resposta imunológica. O vírus recombinante funciona como um transportador do material genético do vírus alvo, ou seja, é um vetor inócuo incapaz de causar doenças²⁶³.</p> <p>O desenvolvimento de uma vacina de vetor viral, tem início com a seleção da linha celular para o vírus alvo. As etapas seguintes são de amplificação e expansão, onde ocorre a amplificação da semente viral e a propagação do vetor viral no biorreator de produção.</p> | <p>Os vetores de adenovírus (Ad) estão entre os vetores virais mais comumente empregados, com grande quantidade de estudos pré-clínicos e clínicos avaliando sua eficácia protetora contra uma variedade de doenças infecciosas disponíveis²⁶⁵.</p> <p>Os adenovírus humanos têm distribuição mundial e circulam amplamente em diferentes populações o que significa que muitos indivíduos já possuem anticorpos neutralizantes de alto título pré-existentes que podem interferir na eficácia da vacina, especialmente nos grupos etários mais idosos já que, com o avanço da idade, o indivíduo acumula imunidade a mais sorotipos²⁶⁶. Por exemplo, dependendo da região geográfica, 35-95% dos humanos possuem concentrações circulantes significantes anticorpos neutralizantes para o adenovírus Ad5 e 40% de soroprevalência de anticorpos para o adenovírus Ad26⁵. O uso de sorotipos raros pode superar essa limitação. Como os humanos não têm exposição ao adenovírus de chimpanzé, não possuem imunidade pré-</p> |

| Tipo de vacina | Plataforma | Existência de vacina humana licenciada com a plataforma | Apresentação / Mecanismo de ação | Características |
|----------------|------------|---|--|--|
| | | | <p>O processo seguinte, envolve a clarificação dos vetores virais para a remoção dos resíduos celulares seguida pela redução da carga biológica por meio da filtração do vetor viral clarificado, finalizando com a etapa de acabamento e transferência para recipientes de armazenamento para posterior processamento e envase. Todo o processo é realizado em ambiente de nível de biossegurança 2, para garantir a contenção e reduzir o risco de contaminação, ao se trabalhar com partículas virais infecciosas. O produto é injetado diretamente nos tecidos-alvo <i>in vivo</i>²⁶⁴.</p> <p>Essa tecnologia emprega vetores vivos replicantes ou não replicantes. Os replicantes, podem se replicar dentro das células enquanto os não-replicantes, não conseguem realizar o processo de replicação, porque seus genes principais foram desativados.</p> <p>No caso do vetor viral não-replicante, o vírus recombinante, ao qual foi adicionado o gene do Sars-CoV-2 que codifica seu antígeno (proteína spike), não se reproduz, apenas penetra nas células humanas e ativa a produção da proteína spike. Já no caso do vetor viral replicante, o vetor viral encarregado de levar a proteína spike consegue se reproduzir nas células humanas, infectando mais células e aumentando a exposição do sistema imunológico aos antígenos, podendo potencializar a imunogenicidade da vacina²⁶³.</p> <p>As vacinas baseadas em vetores virais promovem a produção endógena do antígeno à vacina, levando a resposta humoral e celular²⁵⁴. Tendem a ser seguras e</p> | <p>existente a ele²⁶⁷. Os efeitos inflamatórios provocados pelos adenovírus significam que não é necessário utilizar adjuvantes, para direcionar a atenção do sistema imunológico para a proteína viral. Os próprios adenovírus estimulam a inflamação, que é mantida sob controle com a administração de vacinas em doses baixas. Uma vez que os adenovírus transportam seu genoma para o núcleo da célula hospedeira para transcrição e replicação, existe o risco de integração genômica, no entanto, predominantemente, o vetor permanece na forma episomal (circular)²⁶⁵. Os vetores virais podem ser fabricados em sistemas de cultura de células de mamíferos, que suportam altos rendimentos virais a custos de produção relativamente baixos, mas a amplificação da semente viral requer instalações com nível de biossegurança 2²⁶⁵.</p> <p>Embora apenas a vacina contra Ebola tenha sido aprovada para uso em humano, esta plataforma tem sido amplamente investigada para doenças infecciosas e câncer, dada sua maleabilidade genética, segurança e capacidade de induzir respostas de células T fortes sem a necessidade de uso de adjuvantes⁵.</p> |

| Tipo de vacina | Plataforma | Existência de vacina humana licenciada com a plataforma | Apresentação / Mecanismo de ação | Características |
|----------------|------------|---|---|-----------------|
| | | | <p>produzem uma forte resposta imune^{5,259}. A administração de vacinas de vetores virais pode ocorrer por diferentes vias: intramuscular, intranasal, intradérmica e por via oral. A via de administração afeta a qualidade da resposta imune induzida e a escolha da via de aplicação está atrelada ao patógeno alvo, ou seja, se uma resposta da mucosa é necessária para induzir a proteção, a administração oral ou nasal da vacina pode ser preferível à aplicação parenteral²⁶⁵.</p> | |

| | | | | |
|-----------------------------------|----------------------|-----|--|---|
| Vacina de Ácidos Nucleicos | Ácido Nucleico (DNA) | Não | <p>As vacinas de DNA são baseadas em pequenas moléculas circulares de DNA bacteriano, conhecidas como plasmídeos bacterianos, que codificam os antígenos da vacina acionados por promotores eucarióticos eficientes. Para que sejam eficazes, os plasmídeos contendo a sequência de DNA que codifica o antígeno, devem ganhar entrada no citoplasma das células no local da injeção²⁶⁸. As moléculas de DNA plasmídeo que entram na célula humana, precisam então se translocar para o núcleo para que ocorra a transcrição, seguido da tradução que ocorre no citoplasma. Os plasmídeos de DNA permitirão que a célula produza o antígeno do vírus alvo e estimule a resposta imune celular e humoral²⁶⁹. As formas clássicas de administração da vacina de DNA são por injeções intramusculares, intradérmicas e subcutâneas que se dirigem principalmente aos miócitos, queratinócitos e às células apresentadoras de antígenos (APC)²⁶⁹. As vacinas de DNA atualmente em desenvolvimento utilizam adjuvantes que ajudam o DNA a entrar nas células e direcioná-lo para células específicas⁶⁴. As vacinas de DNA sintético são passíveis de cronogramas de desenvolvimento acelerado devido à capacidade de criar rapidamente vários candidatos para testes pré-clínicos e escalonamento rápido em grandes quantidades¹⁹⁹. Atualmente, diferentes vacinas de DNA estão sendo investigadas para várias aplicações, incluindo terapia de câncer, alergias, doenças autoimunes e doenças infecciosas²⁶⁹.</p> | <p>As vacinas de DNA compartilham características comuns com as vacinas de mRNA, como a segurança, facilidade de produção e escalabilidade. Por outro lado, são pouco imunogênicas, exigindo doses múltiplas e a adição de adjuvantes⁵. Um dos primeiros ensaios clínicos em humanos com vacinas de DNA avaliou os efeitos terapêuticos e profiláticos contra o HIV, nos quais nenhuma resposta imune significativa foi detectada. Um fator importante que contribui para a baixa eficiência terapêutica de vacinas com DNA é a degradação do DNA em apenas uma semana. Até o momento, esse tipo de vacina demonstrou baixa imunogenicidade em humanos e estudos que envolvem etapas de otimização para melhorar a eficiência da transfecção de DNA estão em andamento. Comparadas às vacinas convencionais baseadas em proteínas, as vacinas de DNA são mais fáceis de fabricar e seguras no manuseio²⁶⁹. O DNA sintético é estável à temperatura e livre de cadeia de frio, características importantes para distribuição em ambientes com recursos limitados na estrutura de rede frio¹⁹⁹. Embora não exista nenhuma vacina licenciada para uso humano com esta plataforma, estudos clínicos com vacinas contra Sars-CoV-2 (INO-4800), MERS-CoV (INO-4700) e Zika (GLS-5700) estão em andamento¹⁹⁹. As vacinas de DNA podem exigir a utilização de dispositivos específicos para aplicação diretamente nas células por via intramuscular ou intradérmica. Esses dispositivos utilizam um breve pulso elétrico para abrir reversivelmente pequenos poros na célula e permitir a entrada dos plasmídeos²⁷⁰. As vacinas de DNA apresentam risco de integração no genoma do hospedeiro²⁷¹.</p> |
|-----------------------------------|----------------------|-----|--|---|

| Tipo de vacina | Plataforma | Existência de vacina humana licenciada com a plataforma | Apresentação / Mecanismo de ação | Características |
|----------------|----------------------|---|---|---|
| | Ácido Nucleico (RNA) | Não | <p>Vacinas baseadas em RNA mensageiro (mRNA) são desenvolvidas por processos livres de células onde o genoma do patógeno e o antígeno são determinados por abordagem computacional. Um molde de DNA de plasmídeo é construído por clonagem ou síntese molecular e passa a produzir o mRNA por reação de transcrição enzimática (transcrição <i>in vitro</i>). As etapas seguintes são as de purificação e filtração. O mRNA funcional é encapsulado em uma nanopartícula lipídica (LNP), via reação química, e o protótipo está pronto para a formulação, para os testes de validação e para a produção²⁷².</p> <p>O mecanismo de ação consiste na inserção dessa sequência de mRNA, codificada para a proteína spike do SARS-Cov-2 no citoplasma da célula, instruindo-a a produzir o antígeno que é reconhecido pelo sistema imunológico para produção de uma resposta defensiva²⁷³. As vacinas de mRNA induzem a ativação de ambas as respostas de células B e citotoxicidade de células T²⁷⁴.</p> <p>Trata-se de uma plataforma não infecciosa e não integradora, com pouco risco de gerar mutações genéticas. A tradução do mRNA ocorre no citosol da célula hospedeira, evitando o risco de integração no genoma do hospedeiro devido à degradação natural do mRNA no microambiente celular^{271,274}.</p> | <p>As vacinas de mRNA mostraram a capacidade de gerar respostas de anticorpos neutralizantes potentes em animais com apenas uma ou duas imunizações de baixa dose²⁷⁵.</p> <p>A fabricação de mRNA evita o longo processo de cultura e purificação de células e as rigorosas medidas de biossegurança para a produção de vacinas a partir de vírus tradicionais. Uma vacina de mRNA em escala clínica pode ser projetada e fabricada rapidamente, dentro de semanas, quando a sequência do antígeno viral se torna disponível²⁶¹. A maioria dos estudos com mRNA na indução de uma resposta imune até o momento, tem se concentrado na área de oncologia, com o mRNA do tumor sendo utilizado para ajudar o sistema imunológico a reconhecer e responder às proteínas produzidas por tumores específicos^{275,276}. Embora nenhuma vacina de mRNA tenha sido licenciada para uso humano, seu potencial é apoiado por estudos anteriores de infecções por vírus influenza, raiva e zika em animais⁵.</p> <p>Por se tratar de tecnologia inovadora, apresenta pouca informação disponível sobre a temperatura de armazenamento e que se caracteriza por ser naturalmente instável²⁷⁷. Ainda que em estudos de fase inicial a maioria das vacinas de mRNA demande requisitos rigorosos de refrigeração para armazenamento (produto congelado), dificultando a logística e distribuição, têm sido observados esforços das empresas para desenvolver formulações que sejam estáveis em temperaturas mais altas e mais adequadas</p> |

| Tipo de vacina | Plataforma | Existência de vacina humana licenciada com a plataforma | Apresentação / Mecanismo de ação | Características |
|----------------|------------|---|----------------------------------|---|
| | | | | <p>para a distribuição de vacinas²⁷⁵. Estudos de novas formulações estão sendo conduzidos com vistas a viabilizar a estabilidade da vacina em temperaturas mais altas durante sua distribuição²⁶¹. Uma fórmula de envelopamento mais adequada para a vacina dentro de nanopartículas pode ser utilizada para garantir uma maior estabilidade da vacina. Os riscos deste tipo de vacina incluem possibilidade de respostas inflamatórias locais e sistêmicas, desenvolvimento de anticorpos autorreativos e efeitos tóxicos^{271,274}.</p> |



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



PÁTRIA AMADA
BRASIL
GOVERNO FEDERAL

RELATÓRIO TÉCNICO

MONITORAMENTO DE VACINAS EM DESENVOLVIMENTO CONTRA SARS-CoV-2

30 | OUTUBRO | 2020



BRASÍLIA | DF | 2020

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Ciência e Tecnologia – Coordenação-Geral de Ações Estratégicas em Pesquisa Clínica

RELATÓRIO TÉCNICO

MONITORAMENTO DE VACINAS EM DESENVOLVIMENTO CONTRA SARS-CoV-2

30 | OUTUBRO | 2020

BRASÍLIA | DF | **2020**

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Ciência e Tecnologia

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tels.: (61) 3315-7990/9227

Site: www.saude.gov.br/sctie

E-mail: pesquisaclinica@saude.gov.br

Supervisão geral:

Hélio Angotti Neto – Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS)

Camile Giarretta Sachetti – Diretora do Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit/SCTIE/MS)

Priscilla Azevedo Souza – Coordenadora-Geral de Ações Estratégicas em Pesquisa Clínica - Substituta (CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS)

Elaboração e organização:

Evandro de Oliveira Lupatini – CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS

Felipe Fagundes Soares – CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS

Glícia Pinheiro Bezerra – CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS

João Paulo Alves Oliveira – CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS

Karla Andreia Mette Waldrich Tauil – CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS

Priscilla Azevedo Souza – CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS

Colaboração:

Cristiane Alarcão Fulgêncio – Coordenadora-Geral de Ética em Pesquisa (CGEP/Decit/SCTIE/MS) e Secretária Executiva da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep/CNS)

Francieli Fontana Sutile Tardetti Fantinato – Coordenadora-Geral do Programa Nacional de Imunizações (CGPNI/DEIDT/SVS/MS)

Vania Cristina Canuto Santos – Diretora do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITS/SCTIE/MS)

Capa e projeto gráfico:

Gabriel A. R. de Paula – Coordenação de Evidências e Informações Estratégicas para Gestão em Saúde (COEVI/Decit/SCTIE/MS)

Revisão de texto:

Fabiana Mascarenhas Sant’Ana – Coordenação de Evidências e Informações Estratégicas para Gestão em Saúde (COEVI/Decit/SCTIE/MS)

Citação:

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. Relatório Técnico – Monitoramento de vacinas em desenvolvimento contra Sars-CoV-2. 30 de outubro de 2020. [recurso eletrônico] / Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

Sumário

| | |
|--|-----|
| Apresentação | 4 |
| Principais Informações | 5 |
| Introdução | 6 |
| Objetivo | 13 |
| Método | 14 |
| Resultados | 16 |
| Notas Finais | 84 |
| Referências | 84 |
| Apêndice 1 – Quadro com padronização do conteúdo técnico e científico de cada candidata à vacina..... | 104 |
| Apêndice 2 – Quadro com descrição das principais plataformas de desenvolvimento de vacinas, existência de vacinas licenciadas, mecanismos de ação e características gerais..... | 105 |

APRESENTAÇÃO

O Ministério da Saúde, no âmbito das ações para o enfrentamento da Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) decorrente da Covid-19 - infecção humana pelo novo coronavírus (Sars-CoV-2), vem realizando o monitoramento técnico e científico do cenário global de desenvolvimento de vacinas contra o Sars-CoV-2.

A variabilidade na apresentação clínica da doença, a falta de uma terapia farmacológica eficaz cientificamente comprovada por ensaios clínicos randomizados, tipo de estudo considerado padrão-ouro, e os impactos negativos da pandemia, desencadearam uma corrida global de pesquisa e desenvolvimento (P&D) de uma vacina contra a doença¹.

Diante do dinamismo do cenário, bem como da rápida evolução das pesquisas científicas para uma vacina segura e eficaz contra o Sars-CoV-2, o Ministério da Saúde, por meio da Coordenação-Geral de Ações Estratégicas em Pesquisa Clínica, do Departamento de Ciência e Tecnologia da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (CGPCLIN/DECIT/SCTIE) iniciou, em abril de 2020, o monitoramento periódico do *pipeline* global de candidatas à vacina contra Sars-CoV-2 em desenvolvimento.

Destaca-se que a inclusão de informações a respeito de quaisquer empresas ou instituições em particular neste documento não constitui e não deve ser considerada ou interpretada como qualquer aprovação ou endosso pelo Ministério da Saúde.

PRINCIPAIS INFORMAÇÕES

Até 23 de outubro de 2020, foram identificadas **270 vacinas em desenvolvimento contra Sars-CoV-2**, das quais **51 estão na fase clínica de desenvolvimento**:

- 10 vacinas estão em estágio de desenvolvimento clínico mais avançado (fase II/III e fase III):
 - Universidade de Oxford/AstraZeneca;
 - Sinovac Biotech/Dynavax;
 - Moderna/NIAID/Lonza;
 - Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm;
 - Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm;
 - Janssen Pharmaceutical Companies;
 - Pfizer/BioNTech;
 - CanSino Biological Inc;
 - Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology;
 - Novavax Inc.;
- 19 vacinas estão na fase I/II e fase II;
- 22 vacinas estão na fase I.

INTRODUÇÃO

Da perspectiva da saúde pública e socioeconômica, o desenvolvimento de uma vacina segura e eficaz para a população é uma das mais importantes ações de combate à Covid-19.

Considerando os princípios e diretrizes do Sistema Único de Saúde (SUS), o acesso a vacinas revela-se como parte integrante do direito à saúde, uma vez que se trata de uma tecnologia com excelente perfil de custo-benefício. Logo, ao prevenir doenças, muitas incapacitantes e letais, a vacina revela-se como bem público.

Nesse sentido, o desenvolvimento de uma vacina segura e eficaz contra o Sars-CoV-2 é uma prioridade diante da pandemia, uma vez que a imunização deve ser capaz de prevenir, conter e interromper a transmissão do novo coronavírus. A imunização da população salvará vidas como também terá papel crucial em evitar o agravamento da crise econômica e social.

Em circunstâncias normais, o tempo para o desenvolvimento completo de uma vacina para uso em humanos leva, pelo menos, 15 a 20 anos e envolve diversas fases de avaliação². A partir do conhecimento acumulado com os coronavírus SARS-CoV (causador da síndrome respiratória aguda grave) e MERS-CoV (causador da síndrome respiratória do Oriente Médio), responsáveis por epidemias anteriores, foi possível acelerar o desenvolvimento de uma vacina contra o Sars-CoV-2, tendo em vista que são vírus pertencentes à mesma família.

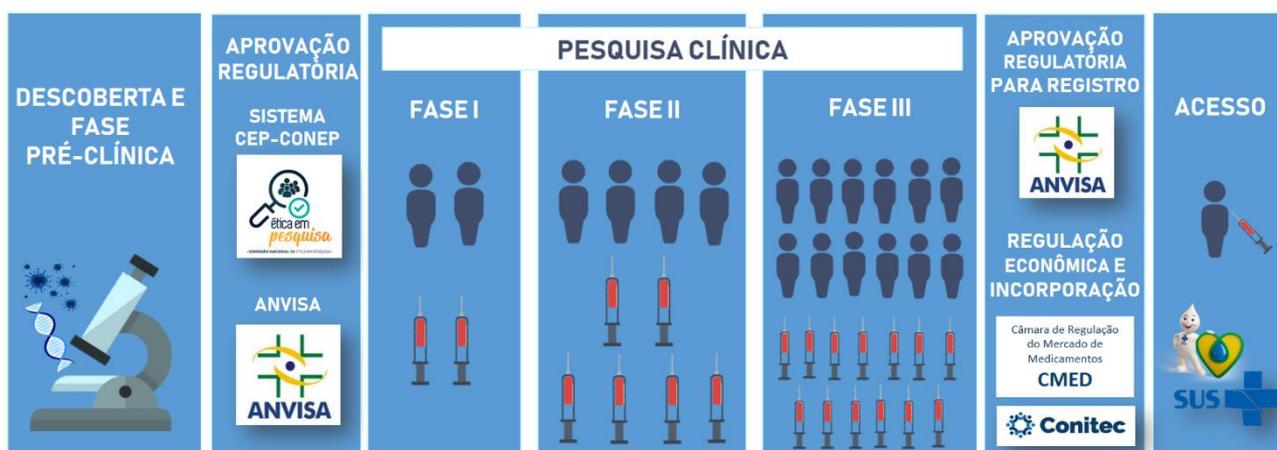
Assim, diante da emergência global, estima-se que o desenvolvimento da vacina contra o Sars-CoV-2 ocorra no menor tempo possível, sem descuidar do fundamental cumprimento de todas as etapas de desenvolvimento de pesquisa conforme as regulamentações nacionais e internacionais³.

Desenvolvimento de vacinas

Visando a uma melhor compreensão de todo o processo envolvido no desenvolvimento de vacinas, desde a concepção de uma vacina (identificação do antígeno) a sua fase inicial da pesquisa científica em laboratórios com testes em animais, passando por pesquisas clínicas envolvendo seres humanos, até a aprovação regulatória para registro, e as etapas seguintes relacionadas ao acesso e disponibilização da vacina nas unidades de saúde para a vacinação da população, a seguir são apresentadas as principais etapas e atores envolvidos nesse processo.

A **Figura 1** ilustra de forma esquemática desde a fase de descoberta até a aprovação de uma vacina, considerando o processo regulatório e de acesso brasileiro.

Figura 1. Representação esquemática resumida das etapas de desenvolvimento, aprovação regulatória e acesso de uma vacina no Brasil.



Fonte: Elaboração própria (CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS, 2020).

Etapas de Descoberta e Pesquisa pré-clínica

Inicialmente, é importante contextualizar que as etapas de descoberta e fase pré-clínica se referem à realização de estudos experimentais em células (*in vitro*) ou em modelos animais (*in vivo*), desenvolvidos antes de começar as pesquisas em seres humanos para descobrir se um medicamento, procedimento ou tratamento pode ser útil⁴. Mais recentemente, tem sido usada para esta etapa também a denominação de “estudos não clínicos”, considerando que no processo de desenvolvimento clínico de uma tecnologia, alguns estudos *in vitro* e em animais podem ser realizados mesmo após o início das pesquisas em seres humanos.

Em linhas gerais, o desenvolvimento de uma tecnologia inicia-se com a pesquisa aplicada em laboratório, a fim de investigar a estrutura do vírus, seu comportamento e possíveis receptores/alvos, a partir dos quais um protótipo de vacina possa ser desenvolvido. O protótipo é, então, testado em cultura de células *in vitro* e posteriormente em animais *in vivo* (p.ex. camundongos e macacos) para avaliar a segurança, a atividade biológica na produção de resposta imune (imunogenicidade) e a formulação do produto. Estão envolvidos nesta fase pesquisadores de universidades, centros de pesquisa, *biotechs* e laboratórios farmacêuticos, sejam eles públicos ou privados.

Com relação à formulação do produto, utiliza-se uma plataforma tecnológica de vacina, que pode ser definida como a tecnologia utilizada no processo de produção dos imunizantes (antígenos) das vacinas que estimularão a resposta imunológica no indivíduo. Cada plataforma caracteriza-se por ser uma tecnologia basilar, que utiliza mecanismos muito semelhantes (dispositivo, vetor ou linha celular), empregados para múltiplos alvos de vacinas (diferentes patógenos)⁵.

Atualmente, existem sete principais tipos de plataformas tecnológicas de vacinas (Vírus Inativado, Vírus Atenuado, Vetor Viral, Subunidade Proteica, Partículas Semelhantes a Vírus - VLP, DNA e RNA), que têm sido utilizadas para produzir vacinas contra Sars-CoV-2^{6,7}. Essas plataformas podem ser agrupadas em quatro grandes grupos:

- i. Vacinas de vírus: o próprio vírus alvo é processado para ser inoculado no organismo e estimular a resposta imunológica. Podem ser de vírus atenuado (virulência é reduzida a níveis considerados seguros e o próprio vírus se replica lentamente no corpo do indivíduo) ou vírus inativado (partes do vírus alvo são associadas a um microrganismo, inoculado no corpo do indivíduo).
- ii. Vacinas de proteínas: proteínas do vírus alvo são produzidas laboratorialmente para serem inoculadas no organismo humano. Podem ser categorizadas como vacina de subunidade proteica (proteínas virais são purificadas em laboratório e inoculadas no indivíduo) ou de partículas semelhante a vírus, conhecidas como "virus-like particle" (VLP), produzidas em laboratório com uma estrutura semelhante ao vírus alvo, porém sem a presença de material genético, na qual são acopladas proteínas imunogênicas (antígenos) do vírus alvo. Toda essa estrutura é inoculada no indivíduo.
- iii. Vacinas de vetor viral: utiliza a estrutura de um outro vírus, como um adenovírus, para produzir proteínas do vírus alvo no corpo do indivíduo vacinado. Esse vírus modificado (recombinante) é inoculado no organismo do indivíduo.
- iv. Vacinas de ácidos nucleicos: têm como base a utilização de material genético do vírus alvo (DNA ou RNA), programados para estimular a produção de antígenos do vírus alvo pelas próprias células do indivíduo vacinado, estimulando a resposta imune. No caso das vacinas de DNA, estruturas genéticas bacterianas, conhecidas como plasmídeos, são modificadas para conterem o DNA do vírus alvo e viabilizarem a entrada nas células do indivíduo. Já a vacina de RNA, também utiliza um plasmídeo modificado com material genético do vírus alvo, a partir do qual é produzido o mRNA, que é colocado dentro de uma estrutura de nanopartícula lipídica para que entre na célula do indivíduo quando inoculado.

As vacinas licenciadas para uso humano e mais usadas atualmente utilizam plataformas tecnológicas clássicas, baseadas em vírus ou em proteínas, que possuem histórico de bons resultados de segurança e eficácia.

A maior parte das plataformas tecnológicas para vacinas contra SARS-CoV utiliza a glicoproteína *spike* (S), presente no Sars-CoV-2, como principal antígeno-alvo para o desenvolvimento do novo imunizante. O processo de infecção pelo vírus Sars-CoV-2 acontece quando a glicoproteína *spike* (S) desse vírus se liga ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) da célula humana, desencadeando respostas imunológicas, como a produção de anticorpos neutralizantes⁸.

O detalhamento sobre cada uma dessas plataformas tecnológicas utilizadas no desenvolvimento de vacinas, o mecanismo de ação da vacina e suas respectivas características encontram-se no apêndice 2.

Aprovação Regulatória para o desenvolvimento das pesquisas clínicas

No Brasil, uma pesquisa clínica só pode iniciar a partir da aprovação de seus protocolos pelos órgãos do Sistema CEP/Conep (Comitês de Ética em Pesquisa e Comissão Nacional de Ética em Pesquisa), conforme as diretrizes da Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012⁹. Os CEP e a Conep procedem com a avaliação dos aspectos éticos das pesquisas que envolvem seres humanos.

No caso de vacinas que utilizem microrganismos em sua produção, como as vacinas de vetor viral, é necessária a avaliação da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio), conforme previsto na Resolução Normativa nº 21, de 15 de junho de 2018¹⁰.

Também é necessário obter a aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que analisa a conformidade do protocolo do estudo clínico e de todas as etapas realizada previamente, reunidas em documentação apresentada pelo patrocinador do estudo, conforme a legislação sanitária vigente¹¹, para garantir segurança, qualidade e padronização na condução da pesquisa e do produto investigacional. Nesse aspecto, destaca-se que para sua análise, a Anvisa utiliza manuais harmonizados internacionalmente, a exemplo do manual *E6 Good Clinical Practice do International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*¹².

Pesquisa Clínica

Obtido sucesso nas etapas anteriores, prossegue-se para a realização da pesquisa clínica, definida como aquela realizada em seres humanos, com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia de um procedimento ou tecnologia em teste, na qual o pesquisador interage direta ou indiretamente com os participantes, o que inclui o manejo dos seus dados e/ou dos seus materiais biológicos¹³.

Ensaio clínico de fase I: a vacina candidata é administrada em um pequeno número de participantes (adultos saudáveis), a fim de avaliar principalmente a segurança, bem como a dosagem e capacidade inicial de estimular o sistema imunológico.

Ensaio clínico de fase II: a candidata é administrada em centenas de participantes para obter mais dados sobre segurança (avaliações das diferentes dosagens sobre os eventos adversos), bem como avaliar a capacidade da vacina de estimular o sistema imunológico (imunogenicidade).

Ensaio clínico de fase III: a vacina é administrada a milhares de participantes, visando a confirmar a sua eficácia e segurança, conhecendo mais dados sobre imunogenicidade e reações adversas em grupos variados de indivíduos (crianças e idosos, por exemplo). Trata-se da última fase antes do registro na Anvisa, que permite que a vacina seja comercializada e disponibilizada no Brasil.

Estudos de fase IV: realizados após o registro da vacina e aprovação para comercialização, essa fase também é conhecida como farmacovigilância. São estudos de grande porte que visam monitorar os efeitos da vacina a fim de gerar dados adicionais de segurança e eficácia em médio e longo prazo.

Em alguns casos pode-se encontrar sobreposição de fases dos estudos, conforme novos dados são gerados, por exemplo, fase I/II, fase II/III.

Cumprir reiterar a obrigatoriedade do atendimento a diversos procedimentos regulatórios para a realização de pesquisa clínica com vacina no Brasil. É atribuição da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) avaliar se todos os direitos e garantias dos participantes de pesquisa estão sendo previstos no projeto de pesquisa e demais documentos do estudo clínico que são elaborados pelo desenvolvedor (patrocinador do estudo), conforme Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466, de 12 de dezembro de 2012⁹, e atos normativos correlatos.

O principal ato normativo sanitário que regulamenta a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil trata-se da Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa - RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015¹¹. Cabe à Anvisa autorizar a realização dos ensaios clínicos, a partir da avaliação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento, documento que reúne especialmente o protocolo clínico e a brochura do investigadorⁱ. Depois de realizadas todas as fases da pesquisa clínica, e de posse dos resultados, a Anvisa decide pela autorização do registro do produto no país.

É importante registrar o empenho das autoridades regulatórias no país, a fim de tornar mais célere as análises ética e sanitária durante a pandemia, conforme padrões e regulamentos vigentes. Nesse sentido, a Anvisa publicou a RDC nº 348, de 17 de março de 2020¹⁴ (posteriormente alterada pela RDC nº 415, de 26 de agosto de 2020¹⁵), que trata sobre a priorização de análise de pedidos de registro de medicamentos/produtos biológicos durante a pandemia. Além disso, de acordo com a Nota Técnica nº 78/2020¹⁶, a Anvisa implementou a submissão contínua para avaliação de dados relativos ao registro de vacinas contra o novo coronavírus no Brasil, procedimento que visa agilizar o processo regulatório, estabelecendo o prazo de 72 horas para aprovação de estudos clínicos relacionados à Covid-19 e de até 60 dias para registro de vacinas contra a Covid-19.

Em relação a análise e aprovação ética do protocolo de pesquisa, a Conep também instituiu um regime de atividade em caráter de urgência, com tramitação especial dos projetos sobre Covid-19 avaliados pelo Sistema CEP/Conep¹⁷. Além disso, com o objetivo de minimizar os potenciais riscos à saúde e a integridade dos participantes de pesquisas, pesquisadores e membros dos comitês de ética em pesquisa (CEP), a Conep publicou orientações para a condução das pesquisas e atividades dos CEP durante a pandemia provocada pelo novo coronavírus¹⁸.

Cabe ainda esclarecer que, durante o desenvolvimento de um ensaio clínico, por motivo de segurança, como na ocorrência de evento adverso grave (EAG), a Anvisa e/ou a Conep pode suspender o estudo. Trata-se de procedimento previsto nos atos normativos dessas instituições e nas normas de Boas Práticas Clínicas, para que se possa avaliar os dados da notificação, a causalidade entre o EAG e a intervenção (vacina) e o risco/benefício da continuidade do estudo para os participantes de pesquisa^{11,19}.

Aprovação do registro sanitário da vacina pela Anvisa

Após comprovação da eficácia e segurança da vacina, a empresa desenvolvedora deverá solicitar o registro sanitário, submetendo à análise da Anvisa os documentos técnicos e regulatórios com dados de segurança e eficácia, bem como da qualidade da vacina, conforme exigido nas normativas. Havendo conformidade, a Anvisa concede o registro sanitário da vacina para que seja comercializada e disponibilizada no país.

Por se tratar de um produto biológico, a vacina deve atender aos requisitos para a concessão ou renovação de registro do produto pela Anvisa dispostos na RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010²⁰, e na RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015¹¹. Além disso, cumpre informar

ⁱ Compilado de dados clínicos e não clínicos sobre o(s) medicamento(s) experimental (ais), que tenham relevância para o seu estudo em seres humanos¹¹.

que, neste cenário de pandemia, a Anvisa publicou a RDC nº 348, de 17 de março de 2020¹⁴, que trata sobre a priorização de análise de pedidos de registro de medicamentos/produtos biológicos durante a pandemia.

Um fator importante no desenvolvimento das vacinas é o tempo de proteção. Ainda que uma vacina seja declarada eficaz e venha a ser registrada e disponibilizada, os participantes vacinados precisam ser acompanhados para definição do período de proteção contra o novo coronavírus²¹.

Regulação do Preço

Para autorização da comercialização da vacina no Brasil, também é necessário que seja estabelecido o preço pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), órgão interministerial responsável pela regulação econômica do mercado de medicamentos no Brasil, do qual a Anvisa é a Secretaria-Executiva, conforme disposto na Resolução SE/CMED nº 2 de 05 de março de 2004²². A partir deste momento a vacina já está autorizada para utilização no país.

Incorporação no Sistema Único de Saúde - SUS

Para que uma vacina esteja disponibilizada pelo Ministério da Saúde, é necessária a análise e recomendação de incorporação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec).

O processo de incorporação de tecnologias no SUS foi regulamentado pela Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011²³, da qual foram destacados seguintes artigos:

Art. 19-Q. A incorporação, a exclusão ou a alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, são atribuições do Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS.

(...)

§ 2º O relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS levará em consideração, necessariamente:

I - as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, produto ou procedimento objeto do processo, acatadas pelo órgão competente para o registro ou a autorização de uso;

II - a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas, inclusive no que se refere aos atendimentos domiciliar, ambulatorial ou hospitalar, quando cabível.

Art. 19-T. São vedados, em todas as esferas de gestão do SUS:

I - o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamento, produto e procedimento clínico ou cirúrgico experimental, ou de uso não autorizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA;

II - a dispensação, o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamento e produto, nacional ou importado, sem registro na Anvisa.”

Art. 19-U. A responsabilidade financeira pelo fornecimento de medicamentos, produtos de interesse para a saúde ou procedimentos de que trata este Capítulo será pactuada na Comissão Intergestores Tripartite.”

Complementarmente, destaca-se o Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011²⁴, que dispõe sobre a composição, competências e funcionamento da Conitec, sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo SUS.

Programa Nacional de Imunizações – PNI

O Ministério da Saúde, por meio do Programa Nacional de Imunizações (PNI), oferece, no Calendário Nacional de Vacinação, todas as vacinas recomendadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS), além de imunobiológicos especiais de alto custo financeiro, para grupos em situação de maior risco, nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE). Com um rígido controle de qualidade, segue os padrões dos mais eficientes e confiáveis programas de vacinação do mundo²⁵.

Atualmente, as vacinas passaram a ter um alto valor agregado, em função dos avanços tecnológicos decorridos dos processos de produção, diferentemente daquelas que foram introduzidas nos primeiros calendários vacinais, que tinham custos mais acessíveis. Assim, para definir se uma nova vacina deve ser incorporada ao PNI considera-se não somente o impacto na morbimortalidade da doença, como também sua eficácia, ou seja, se produz benefícios à saúde e reduz os custos relacionados a esta doença (tratamento, hospitalização, dias de trabalho/estudo perdidos pelo paciente e ou seus familiares e sobrevivida)²⁶.

A tomada de decisão de introdução de novas vacinas ainda é subsidiada por discussões realizadas no âmbito da Câmara Técnica Assessora em Imunização e Doenças Transmissíveis, instituída por meio da Portaria Ministerial GAB/SVS nº 28, de 03 de setembro de 2020²⁷. Instituída em 2020, esta Câmara se constitui em fórum de assessoramento à Secretaria de Vigilância em Saúde, sobre aspectos técnicos e científicos, referentes às ações do PNI nas questões de imunizações²⁶.

No caso de uma vacina já registrada no Brasil e incorporada ao SUS, cuja pactuação do financiamento tripartite seja pela aquisição de responsabilidade do MS, isto é, de aquisição centralizada e distribuição pelo MS às Secretarias Estaduais de Saúde, destaca-se o papel fundamental do PNI²⁵.

No âmbito da organização das ações de imunização, o PNI elabora documentos técnicos contendo orientações sobre os produtos, estratégia de vacinação, público-alvo, esquema vacinal, meta, sistema de informação, farmacovigilância e logística de distribuição, considerando as características da vacina (p.ex. condições de armazenamento e prazo de validade). Em paralelo, são elaboradas campanhas publicitárias para veiculação na mídia, com orientações e convocando a população a comparecer aos serviços de saúde para a vacinação. Também são elaborados documentos técnicos para a promoção do acesso e do uso racional da vacina, orientando profissionais de saúde, gestores e população quanto à importância da adesão à vacinação.

Produção Nacional de Vacinas

A produção de vacinas é um processo de alta complexidade e especificidade em toda a sua cadeia produtiva. O Brasil é reconhecido internacionalmente por sua expertise no campo da produção em larga escala e exportação de vacinas. De acordo com a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), além de distribuir 25 tipos de vacinas gratuitamente, o país ainda se destaca pelo fato de exportar vacinas para mais de 70 países. Os dois institutos públicos de referência, que respaldam essas marcas, são o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), e o Instituto Butantan. Ambos institutos são responsáveis por pesquisar novas tecnologias, além de desenvolver e produzir vacinas em território nacional para abastecimento da rede SUS.

Com foco em inovação tecnológica, Bio-Manguinhos/Fiocruz dispõe de instalações que atendem às legislações vigentes e às exigências de Boas Práticas de Fabricação (BPF), bem como a certificação de qualidade de seus laboratórios, com serviços tecnológicos voltados ao desenvolvimento de novos produtos com confiabilidade de resultados. Atualmente, o Instituto é responsável pela produção das vacinas de vírus atenuado, como a DTP-Hib (difteria, tétano e coqueluche - DTP; *Haemophilus influenzae* do sorotipo B - Hib), Tetravalente Viral, Poliomielite Oral, Febre Amarela, Rotavírus Humano e Tríplice Viral, e vacinas de vírus inativado, como a de Poliomielite Inativada²⁸.

Já o Instituto Butantan, produz vacinas de vírus inativado, como a influenza trivalente sazonal, DTP, raiva inativada e hepatite A; vacina baseada em subunidade proteica, como a de hepatite B recombinante; e vacina baseada em proteína recombinante, como a de HPV. Além disso, outros projetos de vacinas contra vírus estão em desenvolvimento para solicitação de registro na Anvisa, como a vacina contra influenza H7N9 e influenza tetravalente, ambas inativadas, e contra o vírus da dengue, atenuada²⁹.

O investimento no Complexo Industrial da Saúde promove a estruturação, desenvolvimento e consolidação de laboratórios nacionais, impulsionando a produção tanto de medicamentos e insumos quanto de vacinas³⁰, favorecendo a independência tecnológica em relação a estas tecnologias e potencializando a capacidade produtiva em saúde no Brasil.

OBJETIVO

Esse documento foi elaborado pela Coordenação-Geral de Ações Estratégicas em Pesquisa Clínica – CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS com a finalidade de monitorar informações sobre o desenvolvimento global de vacinas contra o Sars-CoV-2 e auxiliar a gestão do Ministério da Saúde no processo estratégico de avaliação técnica e científica de vacinas.

MÉTODOS

Diante do cenário global de desenvolvimento das vacinas, buscou-se apresentar neste relatório um conjunto de informações técnicas e científicas a respeito de cada candidata à vacina contra o Sars-CoV-2 em fase clínica de desenvolvimento. São elas: nome do desenvolvedor; país; nome da vacina; plataforma tecnológica; fase de desenvolvimento; registros dos ensaios clínicos; detalhes dos ensaios clínicos; publicações até o momento e outras informações. No apêndice 1 é possível encontrar mais detalhes sobre os campos utilizados na padronização do conteúdo técnico-científico de cada candidata à vacina.

As informações presentes neste relatório foram extraídas de diversas fontes, conforme percurso metodológico descrito a seguir.

1. Mapeamento de vacinas em fase de desenvolvimento pré-clínico e clínico

Para a composição de informações sobre as fases de desenvolvimento pré-clínica ou clínica que se encontram as candidatas à vacina contra Sars-CoV-2, foram consultados repositórios desenvolvidos por instituições ligadas a universidades, centros de pesquisa, iniciativas ou organizações globais no contexto da Covid-19:

- “*Draft landscape of Covid-19 candidate vaccines*”⁷, disponibilizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em seu sítio eletrônico;
- “*Covid-19 vaccine development pipeline*”, disponibilizado pela *London School of Hygiene & Tropical Medicine*³¹;
- “*Covid-19 vaccine Tracker*”, disponibilizado pelo *Milken Institute*³²;
- “*Covid-19 Vaccine & Therapeutics Tracker*”, disponibilizado pela *BioRender*³³;
- “*Biopharma products in development for Covid-19*”, iniciativa da *BioWorld – Clarivate Analytics*³⁴;
- “*Gavi – Covid-19*”, disponibilizado pela *Gavi – The Global Alliance for Vaccines and Immunizations*³⁵;
- “*CEPI – Covid-19*”, disponibilizado pela *CEPI – Coalition for Epidemic Preparedness Innovation*³⁶.

2. Detalhamento de informações sobre registros dos ensaios clínicos com as vacinas

Para o detalhamento das informações relacionadas aos ensaios clínicos registrados mundialmente, foram consultadas e coletadas as informações provenientes das seguintes bases de dados: *ClinicalTrials.gov* dos EUA; *International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)*, da OMS, e Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC). Essas informações são dinâmicas e estão constantemente sendo atualizadas pelos pesquisadores responsáveis e patrocinadores, conforme os estudos avançam.

Foi consultada a edição atualizada do Boletim de Ética em Pesquisa³⁷, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – Conep, a fim de coletar informações sobre protocolos de pesquisas científicas que envolvem testes de vacinas em seres humanos no Brasil. O sítio

eletrônico da Anvisa também foi consultado, a fim de obter informações sobre os ensaios clínicos aprovados no Brasil³⁸.

Algumas candidatas à vacina contra Sars-CoV-2 são produtos biológicos que já foram licenciados para o uso em outras doenças como tuberculose e meningite, por exemplo, e buscam dados de eficácia para solicitação de reposicionamento para Covid-19. Essas vacinas com proposta de reposicionamento encontram-se nas fases III e IV de desenvolvimento e não foram objeto de detalhamento no presente relatório.

Também não foram incluídas no presente relatório, as candidatas à vacina ou produtos biológicos onde, no registro do ensaio clínico, consta que o produto em investigação tem o propósito de tratamento (isto é, quando pretende-se empregar a tecnologia para tratar uma infecção por Sars-CoV-2 confirmada).

3. Busca por manuscritos e artigos científicos com relatos de resultados pré-clínicos e/ou clínicos

Para as vacinas que se encontram na fase clínica de desenvolvimento, foram realizadas buscas de artigos científicos (PubMed) e manuscritos (*preprints*, como o medRxiv e biorxiv) referentes aos resultados disponíveis da fase pré-clínica e das fases clínicas dessas vacinas, nas quais utilizou-se os seguintes descritores e palavras-chave: "Covid AND vaccine"; "Sars-CoV-2 AND vaccine"; "2019-n-Cov AND vaccine"; "Covid AND immunization"; "Sars-CoV-2 AND immunization"; "2019-n-Cov AND immunization" e ("coronavirus" or "Covid-19" or "sars-cov-2") AND ("vaccine" OR "vaccination").

Para o levantamento dos principais achados de pesquisa das vacinas em fase de desenvolvimento clínico, divulgados por meio dos artigos científicos publicados na literatura, foram consultados também os "Informe Diário de Evidências"³⁹ elaborados pelo Decit/SCTIE/MS, que utiliza as seguintes bases para a busca na literatura: PubMed, Embase, Biblioteca Cochrane, BVS, medRxiv, LitCovid-NIH, NLM, bioRxiv, Global Index Medicus, NEJM, BMJ, *The Lancet*, JAMA, Clinicaltrials.gov, CEBM-Oxford, WHO blueprint, Wiley Online Library.

4. Busca de informações adicionais sobre as vacinas

Como informação complementar, foram consultados os relatórios de consórcios e entidades internacionais sobre o tema de vacinas, notícias veiculadas em sítios da internet nacionais e internacionais, bem como *press releases* (comunicado de imprensa) das indústrias farmacêuticas e institutos de pesquisa que anunciaram testes com as vacinas.

A composição de dados técnicos adicionais e informações de literatura cinzenta foi suplementada com informações oriundas da base de dados *Cortellis – Clarivate Analytics*⁴⁰.

Cabe registrar que, considerando o cenário de concorrência dos países por reserva de doses das vacinas candidatas em desenvolvimento, um elemento informado na perspectiva da prospecção de cada vacina, foi a participação em iniciativas globais de fomento e acesso descritas a seguir:

- *COVAX Facility*: pilar de vacinas do *Access to Covid-19 Tools Accelerator (ACT Accelerator)*, do qual o governo brasileiro atualmente participa. Trata-se de iniciativa conjunta da Organização Mundial de Saúde (OMS), *Gavi The Vaccine Alliance (GAVI)* e da *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI)* e tem como objetivo acelerar o desenvolvimento, fabricação e acesso a vacinas contra Covid-19⁴¹.
- *“Operation Warp Speed” (OWS)*: programa de fomento do governo dos Estados Unidos às vacinas mais promissoras contra Sars-CoV-2. Trata-se de uma parceria entre os componentes do Departamento de Saúde e Serviços Humanos (HHS) dos Estados Unidos, incluindo os Centros para Controle e Prevenção de Doenças (CDC), a *Food and Drug Administration (FDA)*, os Institutos Nacionais de Saúde (NIH), a Autoridade de Pesquisa e Desenvolvimento Biomédico Avançado (BARDA) e o Departamento de Defesa (DoD)⁴².

RESULTADOS

Cenário global das vacinas em desenvolvimento

O número de vacinas candidatas, com diferentes abordagens tecnológicas e provenientes de diferentes países, ilustra o esforço global na obtenção de uma tecnologia tão importante e necessária.

A partir das buscas realizadas desde 13 de abril até 23 de outubro de 2020, foram identificadas 270 vacinas em desenvolvimento contra o Sars-CoV-2, das quais 51 estão na fase clínica. A evolução do *pipeline* global, desde o início do monitoramento realizado por este Departamento, pode ser observada na **Tabela 1** a seguir.

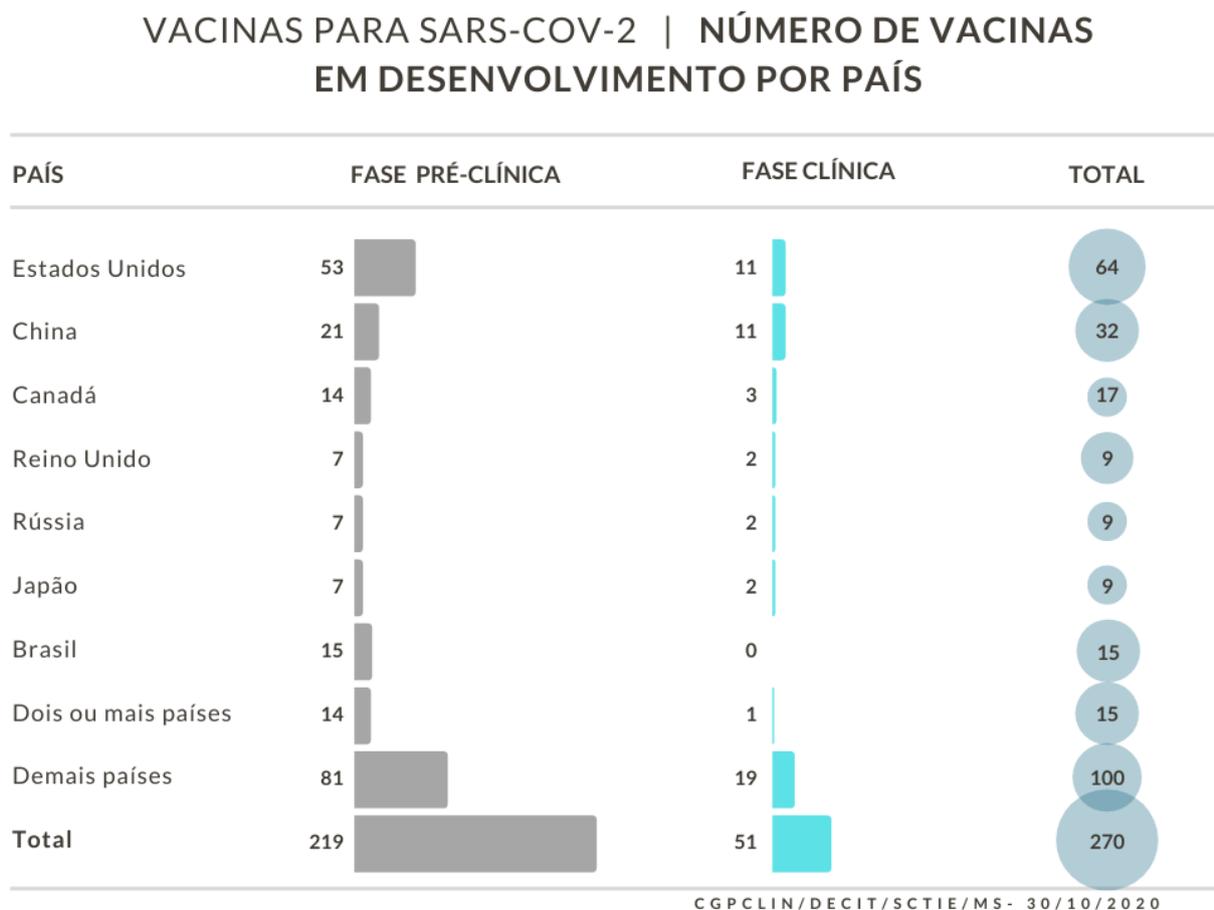
Tabela 1. Histórico das buscas realizadas e do quantitativo de vacinas em desenvolvimento identificadas.

| Período da busca | Vacinas em fase pré-clínica (1) | Vacinas em fase clínica (2) | Total (1 + 2) |
|------------------|---------------------------------|-----------------------------|---------------|
| 13 e 14/04 | 66 | 12 | 78 |
| 21 a 24/04 | 95 | 13 | 108 |
| 08 a 12/05 | 155 | 14 | 169 |
| 08 a 10/06 | 183 | 16 | 199 |
| 24 a 26/06 | 179 | 27 | 206 |
| 10 a 15/07 | 194 | 31 | 225 |
| 27 a 31/07 | 198 | 33 | 231 |
| 10 a 14/08 | 199 | 35 | 234 |
| 24 a 28/08 | 200 | 43 | 243 |
| 01 a 25/09 | 209 | 45 | 254 |
| 01 a 23/10 | 219 | 51 | 270 |

Fonte: Monitoramento vacinas contra Sars-CoV-2 (CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS, 2020).

A grande maioria das candidatas está em fase inicial de desenvolvimento (**Figura 2**). Do total de candidatas identificadas, 219 estão na fase pré-clínica e 51 avançaram para a fase clínica, ou seja, estão realizando ensaios clínicos com seres humanos. Quanto aos países responsáveis pelo desenvolvimento clínico das vacinas, Estados Unidos e China lideram com 11 vacinas, seguidos por Canadá (3), Reino Unido (2), Rússia (2) e Japão (2). Uma vacina pode ser desenvolvida em parcerias com dois ou mais países. Outros países respondem por 19 vacinas em desenvolvimento clínico.

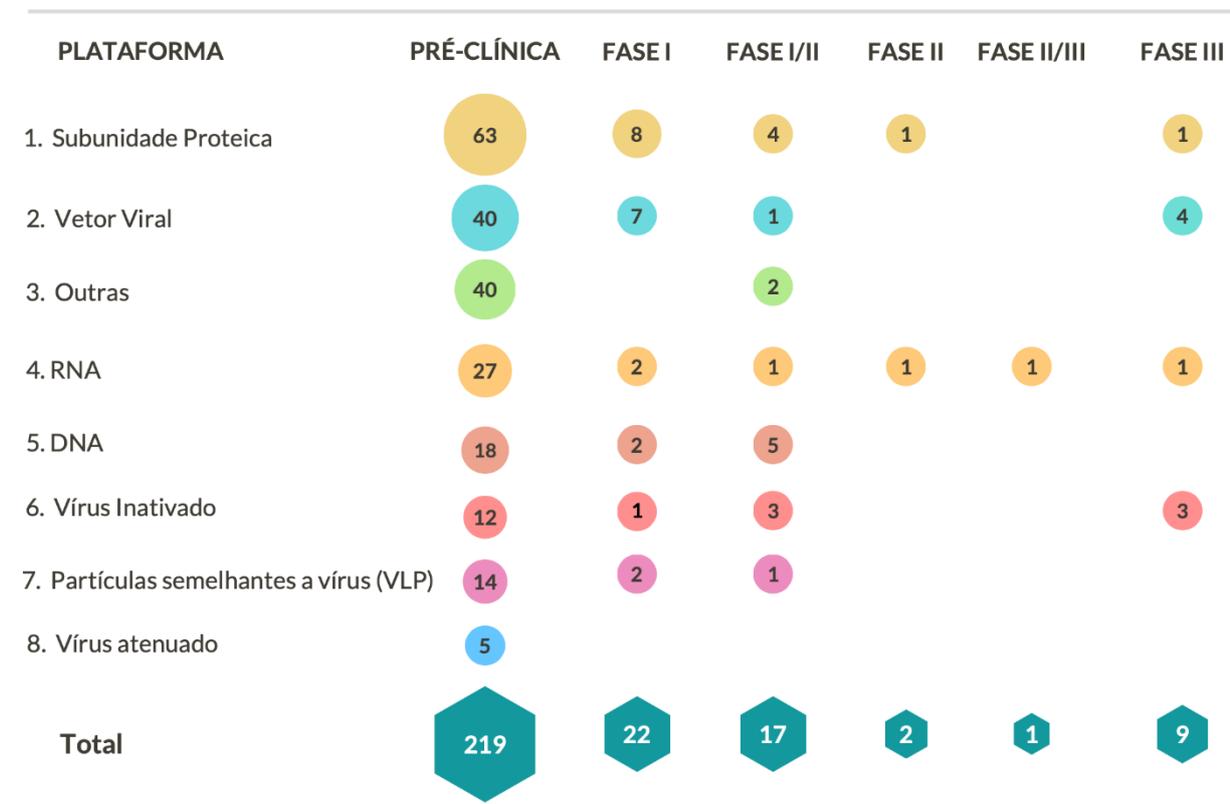
Figura 2. Cenário de desenvolvimento de vacinas por país.



Conforme ilustrado na **Figura 3**, as plataformas tecnológicas para vacinas contra Sars-CoV-2 em maior número de ocorrências foram as de subunidade proteica e vetor viral (replicante e não replicante). Um total de 42 candidatas apresentaram plataformas não classificadas/identificadas, sendo registradas como “outras”.

Figura 3. Plataformas tecnológicas e número de candidatas por fase de desenvolvimento.

VACINAS PARA SARS-COV-2 | FASES DE DESENVOLVIMENTO POR PLATAFORMA TECNOLÓGICA



CGPCLIN/DECIT/SCTIE/MS- 30/10/2020

O Brasil aponta nesse cenário com 15 candidatas nacionais a novas vacinas contra Sars-CoV-2, conforme descritas a seguir:

Quadro 1. Candidatas à vacina contra Sars-CoV-2 desenvolvidas no Brasil.

| Desenvolvedor | Plataforma tecnológica / Tipo de vacina | Fase de desenvolvimento |
|--|---|-------------------------|
| Bio-Manguinhos/Fiocruz ⁴³ | Vacina sintética | Pré-clínica |
| Bio-Manguinhos/Fiocruz ⁴³ | Vacina baseada em subunidade proteica | Pré-clínica |
| Instituto René Rachou (Fiocruz/MG) / Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Vacinas (INCTV) ⁴⁴ | Vacina baseada em vetores virais | Pré-clínica |
| Instituto Butantan/ Dynavax / PATH ⁷ | Vacina de vírus inativado (vacina inativada) | Pré-clínica |
| Instituto Butantan ⁴⁵ | Vesículas de membrana externa (<i>Outer membrane vesicles, OMVs</i>) em plataforma de múltiplos antígenos (<i>Multiple Antigen Presenting System, MAPS</i>) | Pré-clínica |
| Instituto Butantan* | Vacina baseada em partículas semelhantes a vírus (VLP – <i>Virus-Like Particle</i>) | Pré-clínica |

| Desenvolvedor | Plataforma tecnológica / Tipo de vacina | Fase de desenvolvimento |
|--|--|-------------------------|
| Instituto do Coração (Incor) da Faculdade de Medicina da USP (FMUSP)/ Universidade de São Paulo ^{46,47} | Vacina baseada em partículas semelhantes a vírus (VLP – <i>Virus-Like Particle</i>) | Pré-clínica |
| Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (USP)* | Ácido nucléico (DNA) | Pré-clínica |
| Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (USP)* | Vacina baseada em nanopartículas | Pré-clínica |
| Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (USP)* | Vacinas baseadas proteína recombinante | Pré-clínica |
| Universidade Federal de Viçosa* | Vacina baseada em proteína recombinante | Pré-clínica |
| Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (USP) ⁴⁸ | Vacina baseada em nanopartículas | Pré-clínica |
| Universidade Federal do Paraná (UFPR)* | Vacina baseada em nanopartículas | Pré-clínica |
| Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)* | Ácido nucléico (DNA) | Pré-clínica |
| Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo (USP)* | Vacina baseada em vetores virais | Pré-clínica |

Fonte: Monitoramento vacinas contra Sars-CoV-2 (CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS, 2020).

*Projetos de pesquisa contemplados com investimentos do Ministério da Saúde, Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação, e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, por meio da Chamada Pública MCTI/CNPq/CTSaúde/MS/SCTIE/Decit nº07/2020 para Contratação de pesquisas sobre Covid-19 e outras Síndromes Respiratórias Agudas Graves⁴⁹.

Reitera-se que, para fins deste documento, não foram consideradas vacinas que já foram licenciadas para uso em outras doenças como, por exemplo, vacinas para tuberculose (vacina BCG), meningite (vacina ACWY) ou sarampo, caxumba e rubéola (vacina MMR) e que tem como objetivo obter dados de eficácia para solicitação de reposicionamento.

Manuscritos e publicações científicas contendo resultados de estudos clínicos

De acordo com a OMS⁵⁰, a pesquisa é elemento-chave para fortalecer os sistemas de saúde, uma vez que geram descobertas e evidências científicas que possuem grande potencial para melhorar a assistência à população. Os artigos científicos publicados em periódicos revisados por pares são recursos importantes e reconhecidos para a comunicação dos resultados de pesquisa.

No que tange às informações científicas relacionadas à pandemia pelo novo coronavírus, ressalta-se que esse processo não pode significar o aceite pela comunidade científica de qualquer resultado, uma vez que devem ser mantidos e buscados diversos elementos imprescindíveis da pesquisa e da comunicação de resultados, como a qualidade, a transparência e a reprodutibilidade da informação. Presencia-se o chamado *fast track* das publicações científicas, reduzindo-se o tempo entre a submissão e a publicação dos artigos em revistas científicas⁵¹.

Toda pesquisa deve ser conduzida e norteadas por um método científico reprodutível, observados os preceitos de boas práticas éticas e regulatórias. Tal processo é demorado, podendo levar vários meses, e exige um esforço significativo da equipe envolvida na pesquisa⁵². Quanto à divulgação dos resultados de pesquisas, é relevante contextualizar o processo de publicação de um artigo científico (*paper*). No momento em que uma versão final do artigo é obtida (manuscrito), inicia-se o processo de pesquisar uma revista científica (periódico) que seja afeta ao tema e que tenha credibilidade pela comunidade científica (pelos pares). Existem rankings das revistas científicas por áreas de conhecimento que levam em consideração diversos fatores como tempo de existência, política e corpo editorial, fator de impacto, periodicidade e confiança adquirida junto à comunidade científica.

Para que haja a aprovação e publicação formal em uma revista científica, os manuscritos passam por um rigoroso processo de revisão editorial, que inclui o exame minucioso denominado “revisão por pares”, em que o texto é apreciado por especialistas no tema (pareceristas *ad hoc*) que balizam suas contribuições em guias de boas práticas internacionalmente aceitos e buscam identificar pontos fracos ou outras situações nas quais o manuscrito precisa de aperfeiçoamento. Após as rodadas de ajustes solicitadas pelos editores, chega-se a uma versão final aprovada e que aguardará a publicação em edição da revista.

Nos últimos anos, tem crescido a importância de abreviar o tempo de todo esse processo. Uma modalidade de divulgação dos resultados de pesquisa que tem se tornado bastante comum é a disponibilização do manuscrito no formato de “pré-impressão” (denominado de *preprint*). Existem plataformas específicas para tanto, como a *bioRxiv* e a *medRxiv*. Isso permite que outros cientistas, tomadores de decisão e sociedade em geral apreciem, discutam e comentem as descobertas imediatamente. Cabe frisar que esse manuscrito no formato de *preprint* não passou por todo o processo de revisão por pares e a consequente aprovação por uma revista científica. Portanto, pondera-se que os *preprints* estão sujeitos a erros e podem relatar informações que ainda não foram aceitas ou endossadas pela comunidade científica⁵³.

Essas pré-impressões oferecem uma oportunidade de acelerar a disseminação de descobertas científicas, especialmente nos contextos em que há urgência para a disponibilização de informações das descobertas científicas. Como exemplo, citam-se as situações dos surtos de Ebola e Zika, em que a disponibilização de *preprints* foi bastante relevante para apoiar decisões difíceis⁵⁴.

Considerando os prazos para a viabilização da comunicação científica e os avanços sem precedentes presenciados para a descoberta de uma vacina que interrompa a pandemia, mesmo assim há um interstício de tempo entre o que está relatado na comunidade científica e o estágio em que uma pesquisa se encontra. No caso da pesquisa e desenvolvimento de vacinas, até que haja uma publicação no formato de artigo científico relatando, por exemplo, os resultados de ensaios clínicos de fase I, é bem provável que o estágio da pesquisa esteja em fases mais avançadas, como as fases II ou III.

Diante do exposto, destacam-se, a seguir, por ordem de publicação, os manuscritos e/ou artigos científicos com os resultados de estudos clínicos com as vacinas em fase clínica de desenvolvimento:

- **CanSino** – Em **22 de maio** ocorreu a publicação de um artigo do estudo clínico de **fase I** e em **20 de julho**, publicou um estudo clínico de **fase II**;
- **Pfizer** – Em **01 de julho**, ocorreu a publicação de manuscrito (*preprint*) do estudo clínico de **fase I/II**. Em **20 de julho**, foi publicado um estudo complementar de fase I/II realizado em centros de pesquisa na Alemanha. Em **12 de agosto**, foram publicados, no periódico Nature, os dados do estudo clínico de fase I/II. Em **28 de agosto**, foram publicados os dados de segurança e imunogenicidade referentes ao estudo de **fase I** e estes mesmos dados de **fase I** foram publicados em forma de artigo no periódico NEJM em **14 de outubro**. Em **30 de setembro**, foram publicados os dados complementares de fase I/II.
- **Universidade de Oxford** – Em **20 de julho**, ocorreu a publicação de um artigo do estudo clínico de **fase I**;
- **Moderna** – Em **14 de julho**, ocorreu a publicação de um artigo do estudo clínico de **fase I** e em **29 de setembro**, foram publicados os dados do estudo clínico de **fase I**;
- **Novavax** – Em **06 de agosto**, foram publicados os dados preliminares do estudo de **fase I/II (preprint)** e em **02 de setembro**, foram publicados os dados do estudo de **fase I/II**.
- **Sinovac** – Em **10 de agosto**, foram publicados dados em do estudo clínico de **fase II**.
- **Sinopharm – Wuhan** – Em **13 de agosto**, foram publicados dados do estudo clínico de **fase I/II**.
- **Gamaleya** – Em **04 de setembro**, foram publicados os dados do estudo clínico de **fase I/II**.
- **Janssen** – Em **25 de setembro**, foram publicados os dados do estudo clínico de **fase I/II**.
- **Sinopharm – Beijing** – Em **15 de outubro**, foram publicados os dados do estudo clínico de **fase I/II**.

Vacinas em fase clínica de desenvolvimento

Das 51 vacinas que estão em estágio de desenvolvimento clínico nesse momento, 10 estão nas fases II/III e III (**Quadro 2**), 19 nas fases I/II e II (**Quadro 3**) e 22 na fase I (**Quadro 4**).

Quadro 2. Vacinas em fase clínica II/I II e III de desenvolvimento.

| ID | Desenvolvedor(es) primário(s) | País | Plataforma | Estágio de desenvolvimento | Publicações | | COVAX Facility |
|----|------------------------------------|-------------|--|----------------------------|-------------|---------|----------------|
| | | | | | Pré-clínica | Clínica | |
| 1 | University of Oxford | Reino Unido | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase III | ✓ | ✓ | ✓ |
| 2 | Sinovac Biotech Ltd. | China | Vírus inativado (vacina inativada) | Fase III | ✓ | ✓ | |
| 3 | Moderna, Inc. | EUA | Ácido Nucléico (RNA) | Fase III | ✓ | ✓ | ✓ |
| 4 | Sinopharm Group Co. Ltd. Wuhan | China | Vírus inativado (vacina inativada) | Fase III | | ✓ | |
| 5 | Sinopharm Group Co. Ltd. Beijing | China | Vírus inativado (vacina inativada) | Fase III | ✓ | ✓ | |

| ID | Desenvolvedor(es) primário(s) | País | Plataforma | Estágio de desenvolvimento | Publicações | | COVAX Facility |
|----|---|------------------|--|----------------------------|-------------|---------|----------------|
| | | | | | Pré-clínica | Clínica | |
| 6 | Pfizer Inc. BioNTech SE | EUA/ Alemanha | Ácido Nucléico (RNA) | Fase II/III | | ✓ | |
| 7 | Janssen Pharmaceutical Companies Johnson & Johnson | Bélgica | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase III | ✓ | ✓ | |
| 8 | CanSino Biological Inc. | China | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase III | ✓ | ✓ | |
| 9 | The Gamaleya National Center of Epidemiology and Microbiology | Rússia | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase III | | ✓ | |
| 10 | Novavax Inc. | EUA | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase III | ✓ | ✓ | ✓ |

Fonte: Monitoramento vacinas contra Sars-CoV-2 (CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS, 2020).

Quadro 3. Vacinas em fase clínica I/II e II de desenvolvimento.

| ID | Desenvolvedor(es) primário(s) | País | Plataforma | Estágio de desenvolvimento | Publicações | | COVAX Facility |
|----|--|---------------|---------------------------------------|----------------------------|-------------|---------|----------------|
| | | | | | Pré-clínica | Clínica | |
| 1 | Anhui Zhifei Longcom Biologic Pharmacy Co., Ltd. | China | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase II | | | |
| 2 | Aivita Biomedical, Inc. | EUA | Outra | Fase I/II | | | |
| 3 | Immunovative Therapies, Ltd. | EUA | Outra | Fase I/II | | | |
| 4 | Chinese Academy of Medical Sciences | China | Vírus inativado (vacina inativada) | Fase Ib/IIb | | | |
| 5 | Inovio Pharmaceuticals | EUA | Ácido Nucléico (DNA) | Fase I/IIa | ✓ | | ✓ |
| 6 | Genexine, Inc. | Coreia do Sul | Ácido Nucléico (DNA) | Fase I/IIa | | | |
| 7 | Bharat Biotech International Ltd | Índia | Vírus inativado (vacina inativada) | Fase I/II | ✓ | | |
| 8 | AnGes, Inc. | Japão | Ácido Nucléico (DNA) | Fase I/II | | | |
| 9 | Zydus Cadila Cadila Healthcare Ltd. | Índia | Ácido Nucléico (DNA) | Fase I/II | | | |
| 10 | Kentucky BioProcessing, Inc. | EUA | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I/II | | | |
| 11 | Arcturus Therapeutics | EUA | Ácido Nucléico (RNA) | Fase I/II | | | |

| ID | Desenvolvedor(es) primário(s) | País | Plataforma | Estágio de desenvolvimento | Publicações | | COVAX Facility |
|----|--|-------------|--|----------------------------|-------------|---------|----------------|
| | | | | | Pré-clínica | Clínica | |
| 12 | Federal Budgetary Research Institution State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector" (FBRI SRC VB VECTOR) | Rússia | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I/II | | | |
| 13 | AnGes, Inc. | Japão | Ácido Nucléico (DNA) | Fase I/II | | | |
| 14 | Instituto Finlay de Vacunas | Cuba | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I/II | | | |
| 15 | Serum Institute of India Pvt Ltd | Índia | Vacina de partículas semelhantes a vírus (VLP) | Fase I/II | | | |
| 16 | CureVac AG | Alemanha | Ácido Nucléico (RNA) | Fase II | | | ✓ |
| 17 | Research Institute for Biological Safety Problems | Cazaquistão | Vírus Inativado (vacina inativada) | Fase I/II | | | |
| 18 | Sanofi Pasteur | França | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I/II | | | |
| 19 | Merck Sharp & Dohme Corp | EUA | Vacina baseada em vetor viral replicante | Fase I/II | | | |

Fonte: Monitoramento vacinas contra Sars-CoV-2 (CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS, 2020).

Quadro 4. Vacinas em fase clínica I de desenvolvimento.

| ID | Desenvolvedor(es) primário(s) | País | Plataforma | Estágio de desenvolvimento | Publicações | | COVAX Facility |
|----|--|-------------|--|----------------------------|-------------|---------|----------------|
| | | | | | Pré-clínica | Clínica | |
| 1 | Imperial College London | Reino Unido | Ácido Nucléico (RNA) | Fase I | | | |
| 2 | Symvivo Corporation | Canadá | Ácido Nucléico (DNA) | Fase I | | | |
| 3 | Academy of Military Medicine Academy of Military Science of the Chinese People's Liberation Army (PLA) | China | Ácido Nucléico (RNA) | Fase I | ✓ | | |
| 4 | Medicago Inc. | Canadá | Vacina de partículas semelhantes a vírus (VLP) | Fase I | | | |
| 5 | Clover Biopharmaceuticals AUS Pty Ltd | China | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I | ✓ | | ✓ |
| 6 | The University of Queensland | Austrália | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I | | | ✓ |

| ID | Desenvolvedor(es) | País | Plataforma | Estágio de | Publicações | COVAX |
|----|---|-----------|--|------------|-------------|-------|
| 7 | Vaxine Pty Ltd | Austrália | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I | | |
| 8 | Medigen Vaccine Biologics Corp. | Taiwan | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I | | |
| 9 | Institute Pasteur | França | Vacina baseada em vetor viral replicante | Fase I | | ✓ |
| 10 | Adimmune Corporation | Taiwan | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I | | |
| 11 | Reithera Srl. | Itália | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase I | | |
| 12 | West China Hospital of Sichuan University | China | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I | ✓ | |
| 13 | United Biomedical Inc., Asia COVAXX | Taiwan | Vacina de partículas semelhantes a vírus (VLP) | Fase I | | |
| 14 | Vaxart, Inc. | EUA | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase I | ✓ | |
| 15 | Beijing Wantai Biological Pharmacy | China | Vacina baseada em vetor viral replicante | Fase I | | |
| 16 | University Hospital Tuebingen | Alemanha | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I | | |
| 17 | Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf | Alemanha | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase I | | |
| 18 | ImmunityBio, Inc. | EUA | Vacina baseada em vetor viral não replicante | Fase Ib | | |
| 19 | Merck Sharp & Dohme Corp | EUA | Vacina baseada em vetor viral replicante | Fase I | | |
| 20 | Entos Pharmaceuticals | Canadá | Ácido Nucléico (DNA) | Fase I | | |
| 21 | Beijing Minhai Biotechnology Co. | China | Vírus Inativado (vacina inativada) | Fase I | | |
| 22 | Chulalongkorn University | Tailândia | Vacina baseada em subunidade proteica | Fase I | | |

Fonte: Monitoramento vacinas contra Sars-CoV-2 (CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS, 2020).

A seguir, é apresentado o conjunto de informações técnicas de cada uma das 51 vacinas que estão na fase clínica de desenvolvimento. Reitera-se que as informações a respeito de quaisquer vacinas, instituições ou empresas neste documento não constitui e não deve ser considerada ou interpretada como qualquer aprovação ou endosso pelo Ministério da Saúde.

As informações que constam nos campos “detalhes dos ensaios clínicos” e “publicações até o momento”, foram descritas conforme apresentadas pelos desenvolvedores e

artigos/manuscritos. No apêndice 1, está disponível o quadro com a padronização do conteúdo técnico e científico de cada candidata à vacina.

Vacinas em estágio de desenvolvimento clínico – fase III e fase II/III

| 1 | <u>Universidade de Oxford</u> | | | |
|---------------------------------------|---|-------------|----------------|-------------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Universidade de Oxford, AstraZeneca, Vaccines Manufacturing and Innovation Centre, Pall Life Sciences, Cobra Biologics, HalixBV, Advent s.r.l., Merck KGaA, the Serum Institute, Vaccitech, Oxford Biomedica, Jenner Institute, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) | | | |
| País | Reino Unido | | | |
| Nome da vacina | AZD 1222/ChAdOx1 n-CoV19 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em vetor viral não replicante | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase III | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04400838 EudraCT 2020-001228-32 ISRCTN90906759 | Fase II/III | Reino Unido | 1 e 2 doses |
| | NCT04536051 ISRCTN89951424 | Fase III | Brasil | 1 e 2 doses |
| | NCT04516746 | Fase III | Estados Unidos | 2 doses |
| | CTRI/2020/08/027170 | Fase III | Índia | 2 doses |
| | NCT04540393 | Fase III | Rússia | 2 doses |
| | NCT04324606 ISRCTN15281137 EUCTR2020-001072-15-GB | Fase I/II | Reino Unido | 1 e 2 doses |
| | NCT04444674 PACTR202006922165132 | Fase I/II | África do Sul | 1 e 2 doses |
| | NCT04568031 | Fase I/II | Japão | 1 e 2 doses |
| | PACTR202005681895696 | Fase I/II | Kenya | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>Os estudos fase II/III, registrados sob os códigos NCT04400838, EudraCT 2020-001228-32 e ISRCTN90906759, acrônimo COV002, referem-se a ensaio clínico para determinar a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina candidata ChAdOx1 nCoV-19, em esquema de 1 e 2 doses, e previsão de recrutamento de 12.330 voluntários no Reino Unido, distribuídos em 11 grupos de estudo. Os grupos 1, 7 e 9 são compostos por adultos com idades entre 56-69 anos; os grupos 2, 8 e 10, por adultos com idade de 70 anos ou mais; o grupo 3 por crianças de 5 a 12 anos; e, os grupos 4, 5, 6 e 11, adultos de 18 a 55 anos. O recrutamento do primeiro estudo de fase III (NCT04400838) no Reino Unido iniciou em 28/05/2020.</p> <p>O estudo de fase III registrado sob o número NCT04516746 refere-se a ensaio clínico para determinar a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina candidata ChAdOx1 nCoV-19, em esquema 2 doses, administradas com intervalo de 28 dias. O recrutamento teve início em 17/08/2020 e estima incluir 30.000 participantes nos Estados Unidos.</p> <p>O estudo de fase II/III (CTRI/2020/08/027170) refere-se a ensaio clínico para determinar a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina</p> | | | |

| | |
|----------------------------------|--|
| | <p>candidata Covishield (vacina ChAdOx1 nCoV-19 fabricada no <i>Serum Institute of India</i>), administrada em regime de 2 doses com intervalo 28 dias, em adultos saudáveis entre 18 e 99 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 24/08/2020 e estima incluir 1.600 participantes na Índia.</p> <p>O estudo de fase III, registrado sob o código NCT04368728 NCT04540393, refere-se a estudo clínico aberto, prospectivo, não comparativo, para avaliar segurança e imunogenicidade da vacina candidata ChAdOx1 nCoV-19, administrada por via intramuscular em esquema de 2 doses, com intervalo 28 dias, em adultos saudáveis acima de 18 anos. O estudo não iniciou o recrutamento e estima incluir 100 participantes na Rússia.</p> <p>O estudo de fase I/II, cujo registro é NCT04444674, objetiva avaliar a segurança, imunogenicidade e eficácia da vacina ChAdOx1 nCoV-19, administrada por via intramuscular em esquema de 1 ou 2 doses, em adultos com idades entre 18 e 65 anos vivendo com e sem HIV na África do Sul. O estudo iniciou o recrutamento em 24/06/2020 e estima incluir 2000 voluntários.</p> <p>Os estudos de fase I/II, registrados sob os códigos NCT04324606, ISRCTN15281137 e EUCTR2020-001072-15-GB, acrônimo COV001, tem o objetivo de determinar a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19, administrada por via intramuscular em esquema de 1 ou 2 doses, em voluntários adultos saudáveis no Reino Unido com idades entre 18 e 55 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 23/04/2020 e estima incluir 1090 voluntários.</p> <p>O estudo de fase I/II, registrado sob o número NCT04568031, objetiva determinar a segurança e imunogenicidade da vacina, administrada por via intramuscular em esquema de 1 ou 2 doses, em voluntários saudáveis acima de 18 anos no Japão. O estudo iniciou recrutamento em 23/08/2020 e estima incluir 256 participantes.</p> <p>O estudo de fase Ib/II, registrado sob o número PACTR202005681895696, acrônimo COV004, possui delineamento simples-cego, randomizado e controlado para determinar a segurança, imunogenicidade e eficácia da vacina ChAdOx1 nCoV-19, administrada por via intramuscular em esquema de 1 dose, em voluntários adultos saudáveis no Kenya com idades entre 18 e 55 anos. O estudo ainda não está recrutando e estima incluir 400 voluntários.</p> <p><u>No Brasil:</u></p> <p>Os estudos de fase III estão registrados sob os códigos ISRCTN89951424 e NCT04536051, acrônimo COV003, referem-se a ensaio clínico para determinar a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina candidata ChAdOx1 nCoV-19, administrada por via intramuscular em esquema de 1 e 2 doses, distribuídos em 4 grupos, com intervalo da segunda dose de 4 a 12 semanas. Ao todo, espera-se recrutar 10.000 voluntários com idade acima de 18 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 20/06/2020 e está acontecendo em 05 estados do país: São Paulo, Rio de Janeiro, Bahia, Rio Grande do Norte e Rio Grande do Sul.</p> |
| Publicações até o momento | Em 13/05/2020 foi disponibilizado em formato de <i>preprint</i> o primeiro manuscrito com resultados de um estudo pré-clínico ⁵⁵ em modelos animais de camundongos e macacos <i>rhesus</i> cujo objetivo foi |

demonstrar que a vacina ChAdOx1 nCoV-19, administrada em dose única, é capaz de gerar uma resposta imunológica e, assim, provocar respostas, humoral (produção de anticorpos) robusta e celular (mediada por células). Em camundongos, a vacina produziu respostas de produção de anticorpos de forma robusta e celulares. Anticorpos neutralizantes específicos de vírus foram detectados em todos os camundongos vacinados, enquanto no grupo controle (sem vacinação) nenhuma neutralização foi detectada. Uma forte resposta do tipo Th1 foi detectada após a vacinação, apoiada por altos níveis de IFN- γ e TNF- α , e baixos níveis de IL-4 e IL-10. Em macacos *rhesus*, a partir da administração de uma única dose da vacina, também foi observada uma resposta imune humoral e celular. Os animais foram vacinados 28 dias antes do desafio com Sars-CoV-2. Os anticorpos específicos da proteína *spike* do Sars-CoV-2 estavam presentes logo após 14 dias da vacina e os títulos de IgG estavam presentes no dia do desafio. Os anticorpos neutralizantes específicos do vírus foram detectados em todos os primatas não humanos antes do desafio, o que não foi observado no grupo controle. Além disso, foram observadas respostas de células T específicas à proteína *spike* de Sars-CoV-2. Em comparação com animais do grupo controle, também foi observada uma redução significativa da carga viral no fluido de lavagem broncoalveolar (lavado de pequenas dimensões pulmonares) e no tecido do trato respiratório de animais vacinados desafiados com Sars-CoV-2. Não foi observada pneumonia em macacos *rhesus* vacinados. Os autores demonstraram que a vacinação com ChAdOx1 nCoV-19 em dose única é eficaz na prevenção de danos aos pulmões após o desafio de alta dose com Sars-CoV-2.

Em 20/06/2020 foi disponibilizado, em formato de *preprint*⁵⁶, um manuscrito com resultados de um estudo pré-clínico, complementar ao desenvolvimento da vacina ChAdOx1 nCoV-19 iniciado em abril de 2020. Os resultados deste manuscrito foram publicados posteriormente, em 27/07/2020, em formato de artigo científico no periódico *Nature*⁵⁷, cujo objetivo foi comparar a imunogenicidade induzida em camundongos e porcos, após uma ou duas doses dessa vacina. Como resultados, os autores descreveram que a imunização com ChAdOx1 nCoV-19 induziu respostas robustas de células T CD4 + e CD8 + semelhantes a Th1 em porcos e camundongos. Contudo, os resultados dos testes com camundongos sugeriram que o perfil de imunogenicidade chegou na extremidade superior de uma curva de dose-resposta, o que pode ter saturado a resposta imune dos animais e obscurecido a capacidade dos pesquisadores de determinar diferenças entre os regimes de dose única ou dose + reforço, neste modelo animal. Em compensação, nos porcos, os pesquisadores conseguiram demonstrar que as respostas das células T após 42 dias da vacinação são mais altas nos animais que receberam um reforço, quando comparadas com o regime de apenas uma dose. Os autores concluíram que, enquanto uma dose única da vacina ChAdOx1 nCoV-19 induziu respostas de anticorpos e células T específicas para antígenos, uma imunização de reforço aumentou as respostas de anticorpos, particularmente em porcos, com um aumento significativo nos títulos neutralizantes de Sars-CoV-2.

Em 20/07/2020 foi publicado um artigo⁵⁸, no periódico *The Lancet*, com os resultados preliminares do ensaio clínico de fase I/II, randomizado, controlado, cego, para avaliar a segurança,

reatogenicidade e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19, em comparação com uma vacina conjugada meningocócica (MenACWY) como controle. Os voluntários foram aleatoriamente designados (1:1) para receber ChAdOx1 nCoV-19 ou MenACWY, ambas como injeção intramuscular no músculo deltoide (músculo da articulação do ombro) e em dose única. Dez participantes foram designados para um grupo não randomizado e não cego que recebeu ChAdOx1 nCoV-19 em um esquema de duas doses (intervalo de 28 dias). A segurança foi avaliada após 28 dias da administração. Até maio de 2020, 1077 participantes foram incluídos, sendo n= 543 no grupo ChAdOx1 nCoV-19 e n = 534 no grupo MenACWY e dez inscritos no grupo não-randomizado de ChAdOx1 nCoV-19. A idade média dos participantes foi de 35 anos (IQR 28-44 anos), 536 (49,8%) participantes eram do sexo feminino e 541 (50,2%) do sexo masculino. A maioria dos participantes (979 [90,9%]) era branco. Cinquenta e seis participantes do grupo ChAdOx1 nCoV-19 e 57 participantes do grupo MenACWY receberam paracetamol profilático. Dentre aqueles que não receberam paracetamol profilático, 328 (67%) dos 487 participantes do grupo ChAdOx1 nCoV-19 e 180 (38%) dos 477 do grupo MenACWY relataram dor após a vacinação, cuja intensidade era de leve a moderada. Com o paracetamol profilático, a dor foi relatada por menos participantes: 28 (50%) no grupo ChAdOx1 nCoV-19 e 18 (32%) no grupo MenACWY, de intensidade leve em ambos. Fadiga e dor de cabeça foram as reações sistêmicas mais comuns. No grupo ChAdOx1 nCoV-19, a fadiga foi reportada em 340 (70%) dos participantes) sem paracetamol e 40 (71%) com paracetamol e no grupo MenACWY, por 227 (48%) sem paracetamol e 26 (46%) com paracetamol. Dor de cabeça foi reportada no grupo ChAdOx1 nCoV-19 por 331 (68%) participantes sem paracetamol e 34 (61%) com paracetamol e no grupo MenACWY, por 195 (41%) voluntários sem paracetamol e 21 (37%) com paracetamol. Não houve eventos adversos graves relacionados ao ChAdOx1 nCoV-19. No grupo ChAdOx1 nCoV-19, os anticorpos contra a proteína de Sars-CoV-2 atingiram o pico no dia 28 (n = 127) e permaneceram elevados no dia 56 (n = 43) nos participantes que receberam apenas uma dose; e aumentou no dia 56, nos dez participantes que receberam uma dose de reforço. Para os autores, a ChAdOx1 nCoV-19 mostrou um perfil de segurança aceitável, sendo que o reforço imunológico aumentou as respostas de anticorpos. Esses resultados preliminares apoiam a avaliação dessa vacina em um estudo de fase III que está em andamento.

Em 20/10/2020, foi disponibilizado em formato de *preprint*⁵⁹ um manuscrito com resultados de um estudo da Universidade de Bristol em colaboração com a Universidade de Oxford, no qual usaram novas técnicas para validar se a vacina segue com precisão as instruções genéticas programadas, garantindo forte resposta imunológica. Foi observado de forma direta e abrangente o repertório proteômico (conjunto de proteínas expressas) e transcriptômico (total de transcrições realizadas na célula) carregado por um adenovírus não replicante. A partir desse estudo foi possível observar se o processo de cópia do antígeno foi realizado de maneira correta e precisa dentro de uma célula hospedeira, o adenovírus. Esse conhecimento proporcionou validar o que ocorre quando a vacina entra na célula humana, bem como a formação com precisão de muitas cópias da

| | |
|----------------------------------|---|
| | <p>proteína spike do Sars-CoV-2. Portanto, de forma geral, o repertório transcriptômico e proteômico da vacina ChAdOx1 nCoV-19 se apresentou como o esperado, produzindo forte resposta imunológica.</p> |
| <p>Outras informações</p> | <p>Em 28/05/2020, a AstraZeneca assume a responsabilidade global pela fabricação, desenvolvimento e distribuição da vacina AZD1222 com um contrato inicial de fornecimento comercial por meio de acordo com a Oxford Biomedica. A Oxford Biomedica e o <i>Vaccines Manufacturing and Innovation Centre</i> (VMIC) são membros originais do consórcio da Universidade de Oxford focados na ampliação da capacidade de produção da vacina candidata⁶⁰.</p> <p>Em 13/06/2020, a AstraZeneca informa que a sua capacidade atual de fabricação é de dois bilhões de doses⁶¹.</p> <p>Em 15/06/2020, a Catalent Biologics anuncia o fornecimento de serviços de enchimento dos frascos e embalagens, para a vacina candidata da AstraZeneca, em suas instalações na Itália⁶².</p> <p>Em 16/06/2020, a Cobra Biologics anuncia acordo com a AstraZeneca para aumentar a capacidade de fabricação em grande escala da vacina AZD1222⁶³.</p> <p>Em 26/06/2020, a cientista-chefe da OMS⁶⁴ afirma em coletiva de imprensa que, em termos de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D), a vacina de Oxford é a vacina mais avançada globalmente.</p> <p>Em 27/06/2020, o Ministério da Saúde realiza coletiva de imprensa e anuncia⁶⁵ as tratativas para acordo de cooperação tecnológica para viabilização do acesso do Brasil à vacina da Universidade de Oxford/AstraZeneca.</p> <p>A AstraZeneca fechou acordo para fornecimento de 300 milhões de vacinas para os Estados Unidos por US\$ 1,2 bilhão, e de até 30 milhões de doses para o Reino Unido por 65,5 milhões de libras (US\$ 86,5 milhões)⁶⁶.</p> <p>Em julho de 2020, a AstraZeneca assina um contrato de licenciamento com a farmacêutica russa <i>R-Pharm</i> para produzir e distribuir doses de sua vacina para os mercados da Comunidade Europeia⁶⁷.</p> <p>Em 06/08/2020, a Argentina e o México firmam acordo para a produção de 250 milhões de doses da vacina para a América Latina. O laboratório argentino <i>mAbxience</i>, do grupo <i>Insud</i>, fabricará a substância ativa da vacina e o laboratório mexicano <i>Liomont</i> concluirá o processo de acabamento e embalagem. O governo argentino encomendou 22 milhões de doses da vacina, com custo estimado entre 3 e 4 dólares por dose - investimento de US\$ 66 a 88 milhões⁶⁸.</p> <p>Em 06/08/2020, é firmado um acordo com a empresa chinesa <i>Shenzhen Kangtai Biological Products</i> para produção da vacina na Ásia⁶⁹.</p> <p>Em 06/08/2020 o governo brasileiro publica a Medida Provisória nº 994/2020, que abre crédito extraordinário de R\$ 1,9 bilhão para o Ministério da Saúde, com objetivo de garantir ações necessárias à produção e disponibilização de possível vacina segura e eficaz na imunização da população brasileira contra a Covid-19, viabilizando recursos para Encomenda Tecnológica (Etec) entre Fiocruz e AstraZeneca⁷⁰.</p> <p>Em 14/08/2020, a Comissão Europeia (CE) fecha acordo com a AstraZeneca para a compra de 300 milhões de doses da vacina, com opção de compra de mais 100 milhões, em nome dos Estados-Membros da União Europeia⁷¹.</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>Em 08/09/2020, é assinado no Brasil o contrato de Encomenda Tecnológica entre a Fiocruz/Bio-Manguinhos e AstraZeneca, por meio do qual Bio-Manguinhos terá acesso a 100,4 milhões de doses do Ingrediente Farmacêutico Ativo (IFA) para o processamento final e controle de qualidade da vacina, além da transferência total da tecnologia para Fiocruz^{72,73}.</p> <p>Em 06/09/2020, é anunciado acordo com a empresa <i>Commonwealth Serum Laboratories</i> (CSL) para a produção de, aproximadamente, 30 milhões de doses da vacina, para a Austrália a partir do início de 2021⁷⁴.</p> <p>Em 29/09/2020, o <i>Serum Institute of India</i> (SII), a Gavi e a Fundação Bill & Melinda Gates, firmam uma colaboração para acelerar a fabricação e entrega de até 100 milhões de doses de vacinas Covid-19 para a Índia e países de baixa e média renda (LMICs) como parte do Gavi COVAX AMC, um mecanismo dentro do COVAX <i>Facility</i>. O financiamento ajudará a acelerar a fabricação pelo SII das vacinas candidatas da AstraZeneca e Novavax, quando ambas obtiverem o licenciamento completo e a pré-qualificação da OMS⁷⁵.</p> <p>A agência regulatória da Europa (EMA) divulga em 01/10/2020 que iniciou o processo de revisão contínua da vacina da Universidade de Oxford/AstraZeneca⁷⁶. Nessa mesma data, a ANVISA informa que recebeu a primeira submissão contínua desta vacina para registro no Brasil⁷⁷.</p> <p><u>Participação em iniciativas globais de fomento e acesso:</u></p> <p>Esta vacina faz parte do portfólio da iniciativa COVAX <i>Facility</i> e também é uma das vacinas contempladas pelo “<i>Operation Warp Speed</i>” (OWS).</p> |
|--|--|

| 2 | Sinovac | | | |
|---------------------------------------|--|-----------|-----------|---------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Sinovac Biotech Ltd., Dynavax Technologies, Instituto Butantan | | | |
| País | China | | | |
| Nome da vacina | CoronaVac/PiCoVacc | | | |
| Plataforma tecnológica | Vírus inativado (vacina inativada) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase III | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04456595 | Fase III | Brasil | 2 doses |
| | NCT04508075 INA-WXFM0YX | Fase III | Indonésia | 2 doses |
| | NCT04582344 | Fase III | Turquia | 2 doses |
| | NCT04551547 | Fase I/II | China | 2 doses |
| | NCT04352608 | Fase I/II | China | 2 doses |
| | NCT04383574 | Fase I/II | China | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | Os ensaios clínicos de fase III, registrados sob os códigos NCT04508075 e INA-WXFM0YX, caracterizam-se como duplo-cego, randomizado e controlado por placebo para avaliar eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina Covid-19 (inativada) adsorvida, administrada por via intramuscular em esquema de 2 doses (dia 0 e 14), em adultos com 18 a 59 anos de idade. O recrutamento iniciou em 10/08/2020 e prevê a participação de 1.620 voluntários na Indonésia. O estudo de fase III, registrado sob número NCT04582344, refere-se a | | | |

| | |
|---|--|
| | <p>ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina experimental inativada, administrada por via intramuscular em esquema de 2 doses (14 dias de intervalo entre as doses), em adultos com 18 a 59 anos de idade. O recrutamento iniciou em 14/09/2020 e estima incluir 13.000 voluntários na Turquia.</p> <p>Os estudos de fase I/II, registrados sob os códigos NCT04551547, NCT04352608 e NCT04383574, caracterizam-se como ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com o objetivo de avaliar segurança e imunogenicidade da vacina experimental inativada, administrada por via intramuscular em esquema de 2 doses (28 dias de intervalo entre as doses). As populações dos estudos são crianças com idade de 3 a 17 anos (NCT04551547), adultos de 18 a 59 anos de idade (NCT04352608) e maiores de 60 anos (NCT04383574). Os recrutamentos iniciaram em 28/09/2020, 16/04/2020 e 22/05/2020, e estimam recrutar 552, 744 e 422 voluntários na China, respectivamente.</p> <p><u>No Brasil:</u></p> <p>O estudo de fase III, registrado sob o código NCT04456595, caracteriza-se como ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a eficácia e segurança da vacina Covid-19 (inativada) adsorvida, administrada por via intramuscular em esquema de 2 doses (dia 0 e 14), em profissionais de saúde e adultos maiores de 18 anos de idade. O recrutamento teve data de início em 21/07/2020 e prevê a participação de 13.060 voluntários. O estudo é coordenado pelo Instituto Butantan, sendo realizado em 16 centros de pesquisas de oito Unidades da Federação: São Paulo, Distrito Federal, Rio de Janeiro, Minas Gerais, Rio Grande do Sul, Paraná, Mato Grosso e Mato Grosso do Sul.</p> <p><u>Outras informações:</u></p> <p>Em 09/09/2020, a Sinovac, a partir de comunicado de <i>press release</i>, divulga que os resultados preliminares dos ensaios clínicos de fase I/II, que incluíram 421 voluntários saudáveis com 60-89 anos na China, apresentam que 98% deles desenvolveram anticorpos contra o vírus após a imunização, nenhum evento adverso foi reportado e a vacina mostrou tolerada nas doses baixa, média e alta⁷⁸.</p> <p>Em 19/10/2020, o Instituto Butantan, informa em <i>press release</i> que os primeiros resultados dos estudos clínicos com voluntários com 18-59 anos no Brasil mostram que 35% dos participantes tiveram reações adversas leves após a aplicação e que não houve registro de eventos adversos graves⁷⁹.</p> |
| <p>Publicações até o momento</p> | <p>Em 19/04/2020, foi disponibilizado em formato de <i>preprint</i>⁸⁰ um manuscrito com resultados do estudo pré-clínico cujos achados demonstraram que a imunização com duas doses diferentes (3 µg ou 6 µg por dose) forneceu proteção parcial ou completa em macacos contra o desafio com Sars-CoV-2, respectivamente, sem qualquer aumento da infecção dependente de anticorpos. A avaliação sistemática de PiCoVacc por meio do monitoramento de sinais clínicos, índice hematológico, bioquímico e análise histopatológica em macacos sugere que ela seja segura. Os resultados deste manuscrito foram publicados em 03/07/2020 em formato de artigo científico no periódico <i>Science</i>⁸¹.</p> <p>Em 10/08/2020, foi disponibilizado em formato de <i>preprint</i>⁸² um</p> |

| | |
|----------------------------------|---|
| | <p>manuscrito com resultados de um ensaio clínico de fase II, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Os autores avaliaram a dose ideal, imunogenicidade e segurança da vacina de Sars-CoV-2 inativada, denominada CoronaVac (inicialmente designada por PiCoVacc). Um total de 600 adultos saudáveis com idades entre 18-59 anos foram divididos aleatoriamente em 3 grupos em uma proporção de 2:2:1 para receber duas injeções da vacina experimental em dois níveis de dose com intervalo de 14 ou 28 dias entre as doses. CoronaVac foi bem tolerada e não foram observadas preocupações de segurança relacionadas com a dose. No início do estudo, todos os 600 indivíduos eram soronegativos e as taxas de soroconversão aumentaram mais de 90% durante as fases posteriores do ensaio. Para indivíduos no esquema de 14 dias, o título de anticorpo médio geométrico aumentou para 34,5 (IC95%, 28,5-41,8) e 27,6 (IC95%, 22,7-33,5) no grupo de 6 µg e 3 µg, respectivamente, e permaneceu estável após 28 dias da segunda injeção. Os títulos de anticorpos neutralizantes para indivíduos no esquema de 28 dias aumentaram significativamente 28 dias após a segunda injeção, quando comparados aos dos indivíduos no esquema de 14 dias, dentro de cada grupo de dosagem. Tendências quase semelhantes às observadas para o anticorpo neutralizante foram identificadas durante a avaliação do nível de IgG. Além disso, os títulos de anticorpos neutralizantes diminuíram significativamente com o aumento da idade dos pacientes. Indivíduos mais jovens tendem a ter um nível mais alto de títulos de anticorpos neutralizantes. Os autores concluem que a segurança e a imunogenicidade da CoronaVac foram demonstradas neste ensaio clínico de fase II, o que apoia a condução do estudo de fase III.</p> |
| <p>Outras informações</p> | <p>Em 11/06/2020, o Governo do Estado de São Paulo anuncia a parceria com a Sinovac, com a finalidade de desenvolvimento tecnológico e realização de estudo clínico de fase III no Brasil. Cerca de 9.000 voluntários no Brasil devem participar do estudo. De acordo com o anúncio do Instituto Butantan⁸³, caso haja resultados positivos, há a expectativa da vacina estar disponível no primeiro semestre de 2021.</p> <p>Em 21/08/2020, a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e a iniciativa do Itaú Unibanco 'Todos pela Saúde', firmam parceria com o Instituto Butantan por meio da qual destinarão R\$ 82,5 milhões ao desenvolvimento dos ensaios clínicos de fase III da vacina Coronavac, e para a adequação de uma fábrica de produção da vacina e de processamento final de imunobiológicos⁸⁴.</p> <p>Em 09/09/2020, o diretor do Instituto Butantan informa que a previsão é ter 46 milhões de doses disponíveis para oferecer ao Ministério da Saúde em dezembro de 2020⁸⁵.</p> <p>Em 30/09/2020, o Instituto Butantan e a Sinovac <i>Life Science</i> assinam contrato que prevê o fornecimento de 60 milhões de doses da vacina Coronavac. A previsão é que 46 milhões sejam disponibilizadas até dezembro de 2020 e outras 14 milhões até fevereiro de 2021. Desse montante, 6 milhões virão prontas da China e o restante das doses terá o processamento finalizado no Butantan. O documento contempla ainda a transferência de tecnologia da vacina, que deverá ser produzida integralmente no Instituto Butantan a partir de 2021⁸⁶.</p> |

| 3 | Moderna | | | |
|---------------------------------------|--|----------|----------------|---------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Moderna, Inc., National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), Lonza Group, Catalent Inc., <i>Biomedical Advanced Research and Development Authority</i> (BARDA) | | | |
| País | Estados Unidos | | | |
| Nome da vacina | mRNA-1273 | | | |
| Plataforma tecnológica | Ácido Nucléico (RNA) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase III | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04470427 | Fase III | Estados Unidos | 2 doses |
| | NCT04405076 | Fase IIa | Estados Unidos | 2 doses |
| | NCT04283461 | Fase I | Estados Unidos | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo fase III, registrado sob o código NCT04470427, caracteriza-se por ser ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, com o objetivo de avaliar eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina de mRNA, administrada por via intramuscular em esquema de 2 doses (dia 0 e 28), na população saudável com idade acima de 18 anos de idade. O estudo iniciou o recrutamento em 27/07/2020 e estima incluir 30.000 voluntários nos Estados Unidos.</p> <p>O estudo fase IIa, registrado sob o código NCT04405076, caracteriza-se por ser ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, com determinação de dose para avaliar segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina de mRNA, administrada por via intramuscular em esquema de 2 doses (dia 0 e 28), na população saudável com idade acima de 18 anos de idade. O estudo iniciou o recrutamento em 29/05/2020 e estima incluir 600 voluntários nos Estados Unidos.</p> <p>O estudo fase I, registrado sob o código NCT04283461, caracteriza-se por ser ensaio aberto para avaliar segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina de mRNA, administrada por via intramuscular em esquema de 2 doses (dia 0 e 28), na população saudável com idade acima de 18 anos de idade. O estudo iniciou o recrutamento em 16/03/2020 e estima incluir 120 voluntários nos Estados Unidos.</p> <p><u>Outras informações:</u></p> <p>Em 18/09/2020, disponibiliza o protocolo do estudo de fase III para acesso público por meio da página da empresa na internet ⁸⁷.</p> | | | |
| Publicações até o momento | <p>Em 11/06/2020 foi disponibilizado em formato <i>preprint</i>⁸⁸ um manuscrito com os resultados de um estudo pré-clínico. Neste estudo, a candidata à vacina foi capaz de induzir respostas potentes de anticorpos neutralizantes e de células T CD8+, bem como protegeu contra a infecção por Sars-CoV-2 nos pulmões e no nariz de ratos sem evidência de imunopatologia.</p> <p>Em 14/07/2020, os resultados preliminares de fase I foram publicados⁸⁹ no periódico <i>The New England Journal of Medicine</i>. Neste estudo houve escalonamento de doses para avaliar a segurança e imunogenicidade da vacina mRNA-1273. Foram incluídos 45 adultos saudáveis com idade entre 18 e 55 anos. A vacina foi administrada no músculo deltoide nos dias 1 e 29 em três esquemas de doses (25 µg, 100 µg ou 250 µg) com 15 participantes. As visitas de acompanhamento foram agendadas para 7 e 14 dias após cada vacinação; e nos dias 57, 119, 209 e 394. Após a primeira vacinação, os</p> | | | |

eventos adversos sistêmicos, todos de gravidade leve ou moderada, foram relatados por 33% no grupo de 25 µg, 67% no grupo de 100 µg e 53% no de 250 µg. Os eventos adversos sistêmicos foram mais comuns após a segunda vacinação e ocorreram em 54% no grupo de 25 µg, em todos os participantes no 100 µg e de 250 µg. Neste último grupo, 3 participantes (21%) relataram um ou mais eventos graves. Os eventos adversos locais foram quase todos leves ou moderados. Nas duas doses, os eventos adversos sistêmicos e locais foram fadiga, calafrios, dor de cabeça, mialgia e dor no local da injeção. Após a primeira vacinação, as respostas de anticorpos foram mais altas nos grupos com doses mais altas. Após a segunda vacinação, os títulos aumentaram, mensurados no dia 57. A soroconversão foi rápida para a ligação de anticorpos, ocorrendo dentro de duas semanas após a primeira vacinação, mas a atividade neutralizadora de pseudovírus foi baixa antes da segunda vacinação, o que apoia a necessidade de um esquema vacinal de duas doses. Dos três tipos de doses avaliadas, a dose de 100 µg provocou altas respostas de neutralização e respostas de células T CD4+ na produção de Th1, juntamente com um perfil de reatogenicidade mais favorável do que o da dose mais alta. Para os autores, os achados de segurança e imunogenicidade apoiam o avanço da vacina mRNA-1273 para ensaios clínicos em estágio posterior.

Em 28/07/2020, os resultados do ensaio pré-clínico em modelo animal de primatas não humanos foram publicados no periódico *The New England Journal of Medicine* (NEJM)⁹⁰. O objetivo foi avaliar o efeito da vacina candidata mRNA-1273 quanto à replicação viral do Sars-CoV-2 em primatas não humanos. Vinte e quatro macacos rhesus foram divididos em três grupos: vacina 10ug; 100ug e placebo. Todos os animais foram vacinados por via intramuscular na semana 0 e na semana 4. Após as duas vacinas, os animais apresentaram aumento (dose dependente) da ligação de IgG à proteína S-2P do vírus. Da mesma forma, houve um aumento dependente da dose na atividade neutralizante, em que os animais vacinados com 10 µg apresentaram uma concentração de diluição inibidora de 63 em 4 semanas após a primeira vacina e aumentou para 103 em 4 semanas após a segunda vacinação. Nos animais que receberam a dose de 100 µg, os valores de títulos médios geométricos (GMT) de anticorpos foram de 305 com 4 semanas após a primeira dose e 1862 após a segunda vacinação. Para avaliar a eficácia protetora da mRNA-1273, todos os animais foram desafiados pela via intratraqueal e intranasal com doses infecciosas de Sars-CoV-2 administradas 4 semanas após a segunda vacinação. Dois dias após o desafio, apenas 1/8 animal em cada grupo de dose possuía RNA subgenômico detectável, em comparação com 8/8 animais no grupo controle. No dia 2, nenhum dos 8 animais no grupo de doses de 100 µg possuía RNA subgenômico detectável em amostras de *swab* nasal, em comparação com 5/8 animais no grupo de dose de 10 µg e 6/8 animais no grupo controle. Os resultados apresentados fornecem dados sobre a imunogenicidade da vacina mRNA-1273 e a proteção das vias aéreas superiores e inferiores em primatas não humanos.

Em 29/09/2020, os dados preliminares de segurança e de imunogenicidade da vacina mRNA-1273 foram publicados no periódico

| | |
|----------------------------------|--|
| | <p><i>The New England Journal of Medicine</i>⁹¹. Trata-se de um ensaio clínico de fase I, aberto, com escalonamento de dose. Este ensaio clínico foi realizado, inicialmente, com participantes com idades entre 18 e 55 anos e foram avaliadas doses de 25 µg, 100 µg e 250 µg da vacina mRNA-1273. Posteriormente, o estudo foi expandido para permitir a inclusão de 40 novos participantes com 56 anos de idade ou mais. Em seguida, estes idosos foram estratificados em 2 grupos, de acordo com a idade (56 a 70 anos, ou ≥ 71 anos), e designados sequencialmente para receber duas doses de 25 µg ou de 100 µg de vacina, administrada com 28 dias de intervalo. Como resultados, os autores informaram que os eventos adversos observados foram predominantemente leves ou moderados em relação à gravidade, e mais frequentemente incluíram fadiga, calafrios, dor de cabeça, mialgia e dor no local da injeção. Esses eventos adversos foram dependentes da dose e mais comuns após a segunda imunização. Em relação à imunogenicidade, foi informado que as respostas de ligação do anticorpo aumentaram rapidamente após a primeira imunização. No dia 57, entre os participantes que receberam a dose de 25 µg, o título médio geométrico do anti-S-2P foi de 323.945 entre aqueles com idades entre 56 e 70 anos, e de 1.128.391 entre aqueles com 71 anos de idade ou mais; entre os participantes que receberam a dose de 100 µg, o GMT nos dois subgrupos de idade foi de 1.183.066 e 3.638.522, respectivamente. Após a segunda imunização, a atividade neutralizante do soro foi detectada em todos os participantes por vários métodos analíticos. As respostas dos anticorpos de ligação e neutralização pareceram ser semelhantes às previamente relatadas entre os receptores da vacina entre as idades de 18 e 55 anos, e estavam acima da mediana de um painel de controles, de soro de pacientes convalescentes. A vacina desencadeou uma forte resposta de citocinas, envolvendo células T CD4+ do tipo Th1. Como conclusão, os autores informaram que, neste pequeno estudo envolvendo adultos mais idosos, os eventos adversos associados à vacina mRNA-1273 foram principalmente leves ou moderados. A dose de 100 µg induziu títulos de anticorpos neutralizantes e de ligação mais altos do que a dose de 25 µg, o que apoia o uso da dose de 100 µg da vacina em um ensaio clínico de fase III.</p> |
| <p>Outras informações</p> | <p>Em 01/05/2020, a empresa anuncia que está ampliando a sua capacidade e a colaboração estratégica com a multinacional suíça Lonza, com o objetivo de fabricar até 1 bilhão de doses⁹².</p> <p>Em 25/06/2020⁹³, a empresa fecha acordo com a <i>Catalent</i> para uma colaboração no envase do produto. Como parte do acordo, a <i>Catalent</i> fornecerá capacidade de preenchimento e embalagem de frascos, além de recursos humanos para viabilizar operações de fabricação sem interrupções (24 horas por dia nos sete dias da semana), visando apoiar a produção de 100 milhões de doses iniciais destinadas a abastecer o mercado americano a partir do terceiro trimestre de 2020. A empresa negocia com a Comissão Europeia o fornecimento de até 160 milhões de doses da vacina⁹⁴.</p> <p>Em 13/10/2020, a empresa anuncia o início do processo de submissão contínua de documentos para avaliação da agência regulatória canadense para a vacina mRNA-127⁹⁵.</p> <p>Em 14/10/2020, a empresa recebe confirmação de elegibilidade para apresentação de pedido de registro à Agência Europeia de</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>Medicamentos (EMA) para sua vacina⁹⁶.</p> <p><u>Participação em iniciativas globais de fomento e acesso:</u></p> <p>Esta vacina faz parte do portfólio da iniciativa COVAX Facility e também é uma das vacinas contempladas pelo “Operation Warp Speed” (OWS).</p> |
|--|--|

| 4 | Sinopharm Wuhan | | | |
|---------------------------------------|--|-----------|--|---------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | China National Pharmaceutical Group Co., Ltd. (CNPGC) Sinopharm Group Co. Ltd., Wuhan Institute of Biological Products, Beijing Institute of Biological Products Co., Ltd. | | | |
| País | China | | | |
| Nome da vacina | Informação não encontrada | | | |
| Plataforma tecnológica | Vírus inativado (vacina inativada) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase III | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04510207 ChiCTR2000034780 | Fase III | Emirados Árabes, Egito, Bahrein e Jordânia | 2 doses |
| | ChiCTR2000039000 | Fase III | Marrocos | 2 doses |
| | ChiCTR2000031809 ChiCTR2000032459 | Fase I/II | China | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo de fase III, registrado sob os códigos NCT04510207 e ChiCTR2000034780, caracteriza-se por ser multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo paralelo, para avaliar a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina Sars-CoV-2 inativada em população saudável com 18 anos ou mais. Esse ensaio ocorre nos Emirados Árabes, Egito, Bahrein e Jordânia, e testará duas vacinas, uma produzida por Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm (vacina BBIBP-CorV), e outra (ainda sem nome) produzida pelo Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm. Ambas as vacinas têm esquema de administração de 2 doses. O estudo teve início em 16/07/2020 e pretende recrutar 45.000 voluntários.</p> <p>O estudo fase III, registrado sob o código ChiCTR2000039000, caracteriza-se por ser ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, para avaliar imunogenicidade e segurança da vacina, administrada em 2 doses por via intramuscular, em adultos acima de 18 anos de idade. O estudo iniciou o recrutamento em 02/09/2020 e estima incluir 600 voluntários no Marrocos.</p> <p>O estudo de fase I/II, registrado sob os códigos ChiCTR2000031809 e ChiCTR2000032459, refere-se a ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que objetiva avaliar segurança e imunogenicidade da vacina Sars-CoV-2 inativada, administrada em esquema de 2 doses, na população saudável da China com mais de 3 anos de idade. Os recrutamentos iniciaram em 11/04/2020 e 28/04/2020 e, ao todo, estima-se incluir 2104 voluntários na China.</p> | | | |
| Publicações até o momento | Em 13/08/2020 foi publicado um artigo ⁹⁷ , no periódico <i>Journal of the American Medical Association</i> (JAMA), com resultados preliminares dos estudos clínicos de fase I e de fase II, realizados na China, duplo cego, randomizados e controlados por placebo cujo objetivo foi | | | |

| | |
|---------------------------|--|
| | <p>avaliar a segurança e imunogenicidade de uma vacina experimental de vírus inteiro inativado em três doses. No ensaio de fase I, 96 participantes foram atribuídos a 1 dos 3 grupos de dose (2,5, 5 e 10 µg/dose) e um grupo de hidróxido de alumínio (alúmen) como placebo (n = 24 em cada grupo), e recebeu 3 injeções intramusculares nos dias 0, 28 e 56. No ensaio de fase II, 224 adultos foram randomizados para receber 5 µg/dose em 2 grupos (injeções nos dias 0 e 14 [n = 84], e dose única de alúmen [n = 28] e duas doses (dias 0 e 21) [n = 84]). Dos 320 pacientes das fases I e II, que foram randomizados (idade média, 42,8 anos; 200 mulheres [62,5%]), todos completaram o ensaio até 28 dias após a vacinação de todo o curso. No ensaio de fase I, as reações adversas de 7 dias ocorreram em 3 (12,5%), 5 (20,8%), 4 (16,7%) e 6 (25,0%) pacientes nos grupos alúmen, dose baixa, dose média e dose alta, respectivamente. No ensaio de fase II, as reações adversas de 7 dias ocorreram em 5 (6,0%) e 4 (14,3%) pacientes que receberam injeções nos dias 0 e 14 para vacina e alúmen, e 16 (19,0%) e 5 (17,9%) pacientes que receberam injeções nos dias 0 e 21 para vacina e alúmen, respectivamente. A reação adversa mais comum foi dor no local da injeção, seguida de febre (leve e autolimitada). Não foram observadas reações adversas graves. No ensaio de fase I, os títulos de anticorpos neutralizantes nos grupos de baixa, média e alta dose no dia 14 após 3 injeções foram 316 (95% CI, 218-457), 206 (95% CI, 123-343) e 297 (95% CI, 208-424), respectivamente. No ensaio de fase II, foram 121 (95% CI, 95-154) e 247 (95% CI, 176-345) no dia 14, após 2 injeções em participantes que receberam vacina nos dias 0 e 14 e nos dias 0 e 21, respectivamente. Não houve respostas de anticorpos detectáveis em todos os grupos controle (alúmen). Assim, os pacientes tiveram uma baixa taxa de reações adversas e demonstraram imunogenicidade até o período avaliado, porém, ressalta-se que o estudo ainda está em andamento. A eficácia e a avaliação de eventos adversos de longo prazo exigirão estudos de fase III.</p> |
| Outras informações | <p>Em 28/07/2020, o Governo do Estado do Paraná assina um acordo de cooperação técnica e científica com a estatal chinesa Sinopharm para conduzir a fase III dos estudos no Estado, bem como, para viabilizar a produção da vacina para distribuição no Brasil e em outros países da América Latina⁹⁸.</p> |

| | | | | |
|---------------------------------------|--|----------|-------------------------|---------|
| 5 | <u>Sinopharm Beijing</u> | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | China National Pharmaceutical Group Co., Ltd. (CNPGC) Sinopharm Group Co. Ltd., Beijing Institute of Biological Products, Wuhan Institute of Biological Products co., LTD. | | | |
| País | China | | | |
| Nome da vacina | BBIBP-CorV | | | |
| Plataforma tecnológica | Vírus inativado (vacina inativada) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase III | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04510207 ChiCTR2000034780 | Fase III | Emirados Árabes, Egito, | 2 doses |

| | | | | |
|--------------------------------------|--|-----------|--------------------|---------|
| | | | Bahrein e Jordânia | |
| | NCT04560881 | Fase III | Argentina | 2 doses |
| | ChiCTR2000032459 ChiCTR2000031809 | Fase I/II | China | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo de fase III, registrado sob os códigos NCT04510207 e ChiCTR2000034780, caracteriza-se por ser multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo paralelo, para avaliar a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina Sars-CoV-2 inativada em população saudável com 18 anos ou mais. Esse ensaio testará duas vacinas, uma produzida por Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm (vacina BBIBP-CorV), e outra (ainda sem nome) produzida pelo Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm. Ambas as vacinas têm esquema de administração de 2 doses. A partir do início do estudo, em 16/07/2020, serão recrutados 45.000 voluntários nos Emirados Árabes, Egito, Bahrein e Jordânia.</p> <p>O estudo fase III, registrado sob o código NCT04560881, caracteriza-se por ser ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, com o objetivo de avaliar eficácia, imunogenicidade e segurança da vacina inativada, administrada por via intramuscular em esquema de 2 doses (dia 0 e 21), na população saudável com idade entre 18 e 85 anos de idade. O estudo iniciou o recrutamento em 16/09/2020 e estima incluir 3.000 voluntários na Argentina.</p> <p>O estudo de fase I/II, registrado sob os códigos ChiCTR2000031809 e ChiCTR2000032459, refere-se a ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que objetiva avaliar segurança e imunogenicidade da vacina Sars-CoV-2 inativada, administrada em esquema de 2 doses, na população saudável da China com mais de 3 anos de idade. Os recrutamentos de cerca de 2.104 voluntários na China iniciaram em 11/04/2020 e 28/04/2020.</p> | | | |
| Publicações até o momento | <p>Em 06/06/2020, os resultados do estudo pré-clínico foram publicados no periódico <i>Cell</i>⁹⁹. As imunizações de duas doses usando 2 µg / dose de BBIBP-CorV forneceram proteção eficiente contra o desafio intratraqueal de Sars-CoV-2 em macacos <i>rhesus</i>, sem aumento detectável da infecção dependente de anticorpos. Em 13/08/2020, foi publicado um artigo, no periódico <i>The Lancet</i>¹⁰⁰, com resultados de um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, de fase I/II, realizado na cidade de Shangqiu Liangyuan, província de Henan/China, para avaliar a segurança e a tolerabilidade de uma vacina de vírus inativado, BBIBP-CorV. Na fase I, pessoas saudáveis, com idade entre 18-80 anos, que eram negativas para anticorpos IgM/IgG específicos contra Sars-CoV-2 no momento da triagem, foram alocadas em dois grupos de idade (18-59 anos e ≥60 anos) e aleatoriamente designados para receber vacina ou placebo em um esquema de duas doses de 2 µg, 4 µg ou 8 µg nos dias 0 e 28. Assim, 192 participantes foram recrutados (idade média 53,7 anos [DP 15,6]), com 24 participantes por grupo ou placebo. Foi relatada pelo menos uma reação adversa nos primeiros 7 dias de inoculação em 42 (29%) dos 144 participantes que receberam a vacina e a reação adversa sistêmica mais comum foi febre. Todas as reações adversas foram de gravidade leve ou moderada e nenhum evento adverso sério foi relatado dentro de 28 dias após a vacinação. Os títulos médios geométricos de anticorpos neutralizantes foram maiores no dia 42 no grupo de 18–59 anos e no grupo com 60 anos ou mais em comparação com o grupo de placebo, em todas as</p> | | | |

| | |
|---------------------------|---|
| | <p>doses avaliadas. Na fase II, adultos saudáveis (com idade entre 18-59 anos) foram designados para receber vacina (n=84 participantes por grupo) ou placebo (n= 112) em um esquema de dose única de 8 µg no dia 0 ou em um esquema de duas doses de 4 µg nos dias 0 e 14, 0 e 21, ou 0 e 28. Pelo menos uma reação adversa nos primeiros 7 dias foi relatada em 76 (23%) de 336 participantes que receberam a vacina. Um participante do grupo placebo e um do grupo 4 µg nos dias 0 e 21 relataram febre grau 3, que se resolveu sem medicação. Todas as outras reações adversas foram de gravidade leve ou moderada, sendo a reação adversa mais comum a febre. Os títulos de anticorpos neutralizantes desencadeados pela vacina, avaliados no dia 28, foram significativamente maiores no grupo de 4 µg (nos esquemas 0 e 21 e 0 e 28 dias) que no grupo de dose única com 8 µg, no grupo de 4 µg vacinados nos dias 0 e 14 e no grupo placebo. Assim, os autores concluem que a vacina inativada BBIBP-CorV é segura e bem tolerada em todas as doses testadas em dois grupos de idade. As respostas humorais contra Sars-CoV-2 foram induzidas em todos que receberam a vacina, sendo que a produção de anticorpos neutralizantes foi maior na dose de 4 µg nos esquemas de duas doses (0 e 21 dias e 0 e 28 dias).</p> |
| Outras informações | <p>Em 01/07/2020, o <i>China National Pharmaceutical Group Co. Ltd.</i> (CNPGC), anuncia a conclusão da construção de uma nova planta para vacinas contra o coronavírus que irá dobrar a sua capacidade de produção para mais de 200 milhões de doses por ano. Sua fábrica recém-construída em Wuhan, tem capacidade anual de mais de 100 milhões de doses, e agora, se soma à instalação finalizada que está baseada na cidade de Pequim ¹⁰¹.</p> <p>Em 28/07/2020, o Governo do Estado do Paraná assina um acordo de cooperação técnica e científica com a estatal chinesa Sinopharm para conduzir a fase III dos estudos no Estado, bem como, para viabilizar a produção da vacina para distribuição no Brasil e em outros países da América Latina⁹⁸.</p> <p>Em 14/09/2020, os Emirados Árabes Unidos autorizam o uso emergencial da vacina da Sinopharm em profissionais de saúde¹⁰².</p> |

| 6 | <u>Pfizer Inc. BioNTech SE</u> | | | |
|---------------------------------------|---|-------------|---|---------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Pfizer Inc., BioNTech SE, Fosun Pharma | | | |
| País | EUA/Alemanha | | | |
| Nome da vacina | BNT162 | | | |
| Plataforma tecnológica | Ácido Nucléico (RNA) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase II/III | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04368728 | Fase II/III | EUA, Argentina, Alemanha, África do Sul, Brasil e Turquia | 2 doses |
| | NCT04537949 EudraCT 2020-003267-26 | Fase I/II | Alemanha | 2 doses |

| | | | | |
|--------------------------------------|--|-----------|----------|--------------|
| | NCT04380701 EudraCT 2020-001038-36 | Fase I/II | Alemanha | 2 doses |
| | NCT04523571 ChiCTR2000034825 | Fase I | China | 1 ou 2 doses |
| | NCT04588480 | Fase I | Japão | 1 ou 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo de fase II/III (NCT04368728) caracteriza-se por ser um ensaio clínico placebo controlado, randomizado, com determinação de dose para avaliar a segurança, tolerabilidade, imunogenicidade e eficácia da vacina de BNT162b1 e BNT162b2 em voluntários saudáveis, com idade acima de 12 anos, em esquema de 2 doses (dia 0 e 21). O estudo começou em 29/04/2020 e tem previsão de recrutar, aproximadamente, 44 mil voluntários em mais de 130 centros nos Estados Unidos, Argentina, Alemanha, África do Sul, Brasil e Turquia. No Brasil, o estudo iniciou em 05/08/2020 e estima-se recrutar 3.100 voluntários em dois centros de pesquisa: em São Paulo - SP, no Centro Paulista de Investigação Clínica - CEPIC, e em Salvador - BA, no Centro de Pesquisa Clínica das Obras Sociais Irmã Dulce.</p> <p>O estudo de fase I/II (NCT04380701 e NCT04537949), caracteriza-se por ser ensaio clínico de escalonamento de dose, para investigar a segurança e a imunogenicidade de variações da vacina BNT162 e BNT163, via intramuscular, em 456 e 120 adultos saudáveis, com idade entre 18 e 85 anos, respectivamente. O recrutamento iniciou em 09/09/2020 e continua em andamento.</p> <p>O estudo de fase I (NCT04523571) caracteriza-se por ser um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo e cego para observadores, com 144 chineses saudáveis e idade entre 18 e 85 anos. Pretende-se avaliar a segurança e imunogenicidade da vacina de candidata BNT162b1, administrada por via intramuscular, com duas doses, separadas por 21 dias ou dose única. O recrutamento iniciou em 28/07/2020 e continua em andamento.</p> <p>Outro estudo de fase I (NCT04588480) caracterizado por ser um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo e cego para observadores, com 160 japoneses saudáveis e idade entre 20 e 85 anos. Pretende-se avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina candidata BNT162, administrada por via intramuscular, com duas doses, separadas por 21 dias ou dose única. O recrutamento previsto para iniciar em 21/10/2020 ainda não foi iniciado.</p> <p><u>Outras informações:</u></p> <p>Em 15/09/2020 a empresa informa que solicitou uma emenda ao protocolo de fase III para o <i>Food and Drug Administration</i> (FDA), e com objetivo incluir o recrutamento de novas populações (adolescentes, indivíduos portadores de HIV, hepatite C ou hepatite B), bem como de fornecer dados adicionais de segurança e eficácia¹⁰³.</p> | | | |
| Publicações até o momento | <p>Em 01/07/2020, foram divulgados, no formato de <i>preprint</i>¹⁰⁴, resultados preliminares do estudo de fase I/II, com escalonamento de dose, multicêntrico, não randomizado, de uma vacina com mRNA de BNT162b1, nos Estados Unidos. Adultos saudáveis, de ambos os sexos, com idade entre 18 e 55 anos, foram selecionados e alocados em um dos três grupos, de doses crescentes (10 µg, 30 µg ou 100 µg) para receber um total de duas doses da vacina, por via intramuscular, com intervalo de 21 dias entre elas. Cada grupo foi constituído por 15</p> | | | |

participantes, 12 em uso ativo da vacina e 3 em uso do placebo. O desfecho primário foram eventos adversos leves nos 7 dias após a aplicação de cada dose. O desfecho secundário foi a avaliação da produção de anticorpos neutralizantes (IgG de ligação a RBD). Os eventos sistêmicos mais comuns relatados nos 7 dias após cada vacinação em ambos os grupos, placebo e vacina, foram fadiga e dor de cabeça de leve a moderada, além de dor no local da aplicação. Fadiga, dor de cabeça, calafrios, dores musculares e dores nas articulações foram mais comuns no grupo ativo em comparação ao placebo. Os eventos sistêmicos aumentaram com aumento de dose e foram relatados em um número maior de indivíduos após a segunda dose (grupos de 10 µg e 30 µg), sendo a febre relatada por 8,3% (1/12) dos participantes dos grupos de 10 µg e 30 µg e por 50,0% (6/12) daqueles do grupo de 100 µg. Em função dos efeitos sistêmicos, os participantes do grupo 100 µg não receberam uma segunda dose. Após a segunda dose, 8,3% (1/12) dos participantes do grupo de 10 µg e 75,0% (9/12) dos participantes do grupo de 30 µg relataram febre, que se resolveu dentro de 1 dia. A maioria das reações locais e eventos sistêmicos atingiu o pico no dia 2 após a vacinação e foram resolvidos no dia 7. Quanto à imunogenicidade, as concentrações de anticorpos de ligação a RBD e os títulos neutralizantes de Sars-CoV-2 foram avaliados no início, no dia 7 e em 21 dias após a primeira dose e 7 (dia 28) e 14 dias (dia 35) após a segunda dose de BNT162b1. Após 21 dias da primeira dose (para todas as três concentrações), foram observadas concentrações de IgG (534 - 1778 U/mL) que são compatíveis ao observado em pacientes após 14 dias da infecção com Sars-CoV-2. Sete dias após a segunda dose (nos grupos de 10 e 30 µg), as concentrações de IgG de ligação a RBD aumentaram para 4813 - 27872 U/mL. Observa-se que as concentrações se mantiveram altas até o último ponto medido (35 dias), a cinética e a durabilidade dos títulos neutralizantes continuam sendo monitoradas.

Em 20/07/2020, foi disponibilizado, em formato de *preprint*¹⁰⁵, um manuscrito com resultados preliminares de um segundo estudo, complementar ao estudo divulgado em 01/07/2020, realizado em um centro na Alemanha. Trata-se de fase I/II com a BNT162b1, não randomizado, aberto, em adultos saudáveis, com idade entre 18 e 55 anos, cujos autores descrevem respostas de anticorpos e células T. Foram vacinados 60 participantes de ambos os sexos com a BNT162b1. Doze participantes por grupo de dose de 1 µg, 10 µg, 30 µg e 50 µg receberam uma primeira dose no dia 1 e foram desafiados no dia 22, e 12 participantes receberam uma dose principal de 60 µg apenas no dia 1. As concentrações de IgG de ligação a RBD e os títulos neutralizantes de Sars-CoV-2 foram avaliados no dia zero, 7 e 21 dias após a dose inicial de BNT162b1 (dias 8 e 22) e 7 e 21 dias após a dose de reforço (dias 29 e 43), exceto para a coorte de 60 µg, que recebeu apenas uma dose inicial. Os autores reportam que duas doses de 1 a 50 µg de BNT162b1 provocaram respostas robustas de células T CD4+ e CD8+ e fortes respostas de anticorpos, com concentrações de IgG de ligação a RBD claramente acima daquelas em um painel de soro humano convalescente (HCS) da Covid-19. No dia 43, as concentrações de

anticorpos neutralizantes do soro de Sars-CoV-2 foram de 0,7 vezes (1 µg) a 3,5 vezes (50 µg) aos de HCS. Além disso, houve produção robusta de IFNγ a partir de células T CD4+ e CD8+, indicando uma resposta imunológica favorável, com propriedades antivirais e de imunidade. Assim, os autores concluem que o estudo confirma a dependência da dose de IgG de ligação à RBD e respostas de neutralização; e reproduz achados anteriores doses de 10 e 30 µg de BNT162b1 no estudo americano. Além disso, a produção de anticorpo específico para RBD, as células T e as respostas favoráveis às citocinas induzidas pela vacina de mRNA do BNT162b1 sugerem múltiplos mecanismos benéficos com potencial para proteção contra a Covid-19.

Em 12/08/2020, foram publicados resultados preliminares do estudo clínico de fase I/II no periódico *Nature*¹⁰⁶. Tais informações já haviam sido descritas em 01/07/2020, quando foram apresentados os dados deste estudo no manuscrito disponibilizado em formato de *preprint*. Reitera-se sobre os principais achados deste estudo: 1) a segunda vacinação com 100 µg não foi administrada devido ao aumento da reatogenicidade e à falta de aumento significativo da imunogenicidade após uma dose única em comparação com a dose de 30 µg; 2) sete dias após a segunda dose (10 e 30 µg) os GMCs de IgG de ligação à RBD aumentaram para 4.813 - 27.872 U/mL; 3) apesar de observarem que as concentrações se mantinham altas até o último ponto medido (35 dias), a cinética e a durabilidade dos títulos neutralizantes ainda estão sendo monitoradas. Os títulos neutralizantes alcançaram 1,9 a 4,6 vezes maiores que os títulos apresentados em um painel de soros de pacientes convalescentes da Covid-19 de pelo menos 14 dias após um PCR de Sars-CoV-2 positivo. Os autores concluem que os dados obtidos até o momento dão suporte para desenvolvimento clínico acelerado, incluindo testes de eficácia e fabricação a risco para maximizar a oportunidade para a produção rápida de uma vacina contra o Sars-CoV-2. Estes resultados apoiam uma avaliação mais aprofundada deste candidato a vacina de mRNA.

Em 28/08/2020, foi disponibilizado em formato de *preprint*¹⁰⁷ um manuscrito, realizado nos Estados Unidos, com dados adicionais sobre a segurança e a imunogenicidade da fase I com as vacinas BNT162b1 e BNT162b2, os quais subsidiaram a seleção da vacina candidata para uma avaliação de segurança e eficácia de fase II/III. Neste estudo, de escalonamento de dose, controlado por placebo e cego para o observador, adultos saudáveis com idade entre 18 a 55 e idade entre 65 a 85 anos foram alocados de forma aleatória em grupos de 10 µg, 20 µg ou 30 µg. No intervalo de 21 dias, os participantes receberam duas doses de placebo ou de uma das duas candidatas à vacina BNT162b1 e BNT162b2 (BNT162b1, codifica um domínio ligado ao receptor de Sars-CoV-2 e a BNT162b2 codifica uma membrana de pré-fusão ancorada à proteína *spike* do Sars-CoV-2). Os participantes foram separados em grupos que diferiram por vacina, idade do participante e dose da vacina, totalizando 13 grupos experimentais. Cada um dos grupos continha 15 participantes, dos quais 12 receberam vacina e 3 receberam placebo. As vacinas foram administradas nas doses 10 µg, 20 µg ou 30 µg. Um grupo de participantes de 18 a 55 anos recebeu 1

dose de 100 µg de BNT162b1 ou placebo. No geral, os participantes eram predominantemente brancos (67% - 100%) e não hispânicos / não latinos (92% - 100%). Nos grupos de participantes mais velhos, a maioria era composto por mulheres. A idade média dos participantes mais jovens era de 35-37 anos e dos participantes mais velhos era de 68-69 anos. Em adultos mais jovens e mais velhos, as duas vacinas desencadearam respostas sorológicas dose-dependente de forma similar. Os resultados alcançados com as duas vacinas são comparáveis ou superiores a um painel de soros convalescentes de pacientes com Sars-CoV-2. No geral, a BNT162b2 foi associada a uma menor reatividade sistêmica, principalmente em idosos. Segundo os autores, esses resultados apoiam a seleção da vacina candidata BNT162b2 para a avaliação de segurança e eficácia em larga escala nas fases II/III, atualmente em andamento.

Em 30/09/2020, foi publicado um artigo no periódico *Nature*¹⁰⁸ com resultados complementares aos resultados dos estudos publicados anteriormente sobre os dados de segurança, tolerabilidade e resposta de anticorpos de um ensaio fase I/II, cego para o observador e controlado por placebo realizado na Alemanha. A vacina contém BNT162b1, um mensageiro modificado com nucleosídeo formulado por nanopartícula de lipídeo (LNP) RNA (mRNA), que codifica o domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína spike 1 do Sars-CoV-2. Este segundo ensaio de fase I/II, aberto, não randomizado, foi conduzido em adultos saudáveis, de 18 a 55 anos de idade. Duas doses de 1-50 µg de BNT162b1 provocaram respostas robustas quanto à produção de células T CD4⁺ e CD8⁺ e fortes respostas de anticorpos, com concentrações de IgG de ligação a RBD claramente acima daquelas em um painel de amostra de soro de convalescença humana da Covid-19 (HCS). Os títulos médios de neutralização do soro no dia 43 da imunização foram de 0,7 vezes (1 µg) a 3,5 vezes (50 µg) daqueles observados no painel HCS. Os soros neutralizaram amplamente os pseudovírus com diversas variantes da proteína *spike* do Sars-CoV-2. A maioria dos participantes tinha resposta imune de T *helper* tipo 1 (Th1) induzida com expansão de células T CD8⁺ e CD4⁺ específicas de RBD. O interferon (IFN) γ foi produzido por uma alta fração de células T CD8⁺ e CD4⁺ específicas de RBD. Os autores concluíram que a produção de anticorpo específico para RBD, a presença de células T e a produção de citocinas induzidas pela vacina de mRNA BNT162b1 sugerem múltiplos mecanismos benéficos com potencial para proteger contra Covid-19.

Em 14/10/2020, foi publicado um artigo, no periódico *The New England Journal of Medicine*¹⁰⁹, de um estudo clínico de fase I cujos resultados foram divulgados no manuscrito em formato de *preprint* em 28/08/2020. Neste estudo, um total de 195 participantes foram submetidos à randomização. Em cada um dos 13 grupos de 15 participantes, 12 participantes receberam vacina e 3 receberam placebo. Os participantes, com 18 a 55 anos de idade, receberam uma das doses 10µg, 20µg ou 30µg de BNT162b1 e relataram com frequência febre leve a moderada e calafrios, com 75% dos participantes reportaram temperatura igual ou superior a 38,0°C, após a segunda dose de 30µg. Os participantes com 65 a 85 anos relataram

| | |
|---------------------------|---|
| | <p>eventos mais leves. Os participantes que receberam a candidata BNT162b2 tiveram eventos adversos mais leves do que os participantes do grupo BNT162b1, tanto em indivíduos jovens como nos idosos. Os títulos de neutralização mais elevados foram medidos em amostras obtidas no dia 28 ou no dia 35. Os 50% de títulos médios geométricos (GMT) de anticorpos neutralizantes para as duas vacinas candidatas ao nível de dose de 30µg no dia 28 ou dia 35 variaram de 1,7 a 4,6 vezes o GMT do painel de soro convalescente entre os participantes de 18 a 55 anos de idade e de 1,1 a 2,2 vezes entre aqueles de 65 a 85 anos. Baseado nos achados desse estudo, os autores concluíram que a vacina candidata BNT162b2 deve seguir para avaliação de segurança e eficácia das fases II/III.</p> |
| Outras informações | <p>No dia 11/06/2020, o Banco Europeu de Investimento (BEI) e a BioNTech firmam contrato de financiamento de 100 milhões de euros para apoiar o desenvolvimento da vacina BNT162 que também permitirá à empresa expandir sua capacidade de fabricação, a fim de fornecer a vacina de forma mais rápida¹¹⁰.</p> <p>Em 31/07/2020, as empresas anunciam uma parceria com o Japão para fornecer até 120 milhões de doses da vacina BNT162 a este país durante o primeiro semestre de 2021¹¹¹.</p> <p>Ainda em julho, o governo argentino anuncia a assinatura de contrato com a Fundação <i>Infant</i>, para a realização dos estudos de fase III no país¹¹².</p> <p>Em 05/08/2020, a empresa divulga acordo para fornecimento de doses para o governo canadense¹¹³.</p> <p>Em 15/09/2020, a empresa anuncia novos dados de estabilidade e informa o armazenamento é possível em condições de refrigeração de 2 a 8 °C, por até 5 dias, nos locais de uso (ponto de administração)¹⁰³.</p> <p>Em 06/10/2020, a empresa anuncia que iniciou a submissão contínua de documentos à Agência Europeia de Medicamentos (EMA), como parte do processo de avaliação para obter o registro sanitário da vacina¹¹⁴.</p> <p>Em 09/10/2020, a submissão contínua também foi realizada junto à Agência Canadá, autoridade sanitária daquele país, visando à avaliação para obter o registro sanitário¹¹⁵.</p> <p><u>Participação em iniciativa de fomento:</u> Esta é uma das vacinas contempladas pelo “<i>Operation Warp Speed</i>” (OWS).</p> |

| | | | | |
|---------------------------------------|--|----------|------------------------------------|--------|
| 7 | <u>Janssen Pharmaceutical Companies</u> | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Janssen Pharmaceutical Companies Johnson & Johnson, Beth Israel Deaconess Medical Center, Emergent BioSolutions, Catalent | | | |
| País | Bélgica | | | |
| Nome da vacina | Ad26.COV2.S /JNJ-78436735 / Ad26COVS1 / VAC31518 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em vetor viral não replicante | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase III | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04505722 | Fase III | Estados Unidos, Brasil, Argentina, | 1 dose |

| | | | | |
|--------------------------------------|--|------------|--|--------------|
| | | | Chile, Colômbia, México, Peru, Filipinas, África do Sul, Ucrânia | |
| | NCT04436276 EudraCT 2020-001483-28 | Fase I/IIa | Estados Unidos, Bélgica | 1 ou 2 doses |
| | NCT04535453 EudraCT 2020-002584-63 | Fase IIa | Alemanha, Holanda, Espanha | 1 ou 2 doses |
| | NCT04509947 | Fase I | Japão | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo de fase III (NCT04505722) caracteriza-se como ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e segurança da vacina Ad26.COVS.2 para a prevenção de Covid-19, administrada em dose única por via intramuscular, em adultos maiores de 18 anos. O recrutamento começou em 07/09/2020 e estima incluir 60.000 voluntários em 251 centros de pesquisa nos seguintes países: Estados Unidos, Brasil, Argentina, Chile, Colômbia, México, Peru, Filipinas, África do Sul, Ucrânia.</p> <p>Os estudos de fase I/IIa, registrados sob os códigos NCT04436276 e EudraCT 2020-001483-28, caracterizam-se como ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina Ad26.COVS.2, administrada em 1 ou 2 doses por via intramuscular, em adultos maiores de 18 anos. O recrutamento começou em 15/07/2020 e estima incluir 1.045 voluntários nos Estados Unidos e na Bélgica.</p> <p>Os estudos de fase I/IIa, registrados sob os códigos NCT04535453 e EudraCT 2020-002584-63, caracterizam-se como ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar níveis de dose e intervalo da vacinação com a vacina Ad26.COVS.2, administrada por via intramuscular, em adultos maiores de 18 anos. O recrutamento começou em 28/08/2020 e estima incluir 5 voluntários na Alemanha, Holanda, Espanha.</p> <p>O estudo de fase I, registrado sob o código NCT04509947, caracteriza-se como ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina Ad26.COVS.2, administrada em 2 doses por via intramuscular, em adultos maiores de 20 anos. O recrutamento começou em 11/08/2020 e estima incluir 250 voluntários no Japão.</p> <p><u>No Brasil:</u> Em 18/08/2020 a Anvisa publicou a aprovação para a condução do ensaio clínico de fase III ENSEMBLE (NCT04505722), no Brasil. A inclusão do primeiro participante deste estudo clínico no Brasil ocorreu em 9/10/2020 e espera-se recrutar 7.560 voluntários brasileiros, em 13 estados: São Paulo, Minas Gerais, Distrito Federal, Rio Grande do Sul, Rio de Janeiro, Paraná, Bahia, Rio Grande do Norte, Santa Catarina, Pará, Rio Grande do Sul, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul¹¹⁶. O centro coordenador da pesquisa é Centro Paulista de Investigação Clínica (Cepic)¹¹⁷.</p> <p><u>Outras Informações:</u> Em 04/10/2020, a empresa informa, a partir de comunicado por <i>press release</i>, que por meio de uma análise interina preliminar do estudo I/IIa em andamento, administração de dose única, 97% dos participantes apresentaram anticorpos neutralizantes do vírus Sars-CoV-2 de tipo selvagem detectáveis, com um título superior a 1: 100</p> | | | |

| | |
|---|--|
| | <p>em maior que 80% dos participantes e foram reportados dois eventos adversos sérios e nenhum evento de grau 4. O esquema de duas doses pode ter potencial em oferecer maior tempo de permanência destas doses nos indivíduos vacinados. Desta forma, além de estar realizando um estudo de fase III chamado ENSEMBLE com regime de dose única, planeja realizar um ensaio clínico de Fase III com um regime de duas doses de JNJ-78436735 <i>versus</i> placebo ainda este ano¹¹⁸.</p> |
| <p>Publicações até o momento</p> | <p>Em 30/07/2020 foi publicado um artigo, no periódico <i>Nature</i>¹¹⁹, com os resultados de um ensaio pré-clínico cujo objetivo foi avaliar o efeito de uma dose da vacina Ad26 contra a replicação viral do Sars-CoV-2 em primatas não humanos. Os autores produziram sete vetores Ad26 que expressam variantes da proteína <i>spike</i>. Essas variantes, por sua vez, refletem diferentes sequências líderes, formas antigênicas e mutações de estabilização. Foram avaliados 52 macacos <i>rhesus</i> adultos, de 6 a 12 anos de idade, imunizados com vetores Ad26. Os animais receberam uma única imunização de 10 e 11 partículas virais de vetores Ad26, por via intramuscular, sem adjuvante na semana 0. Observou-se anticorpos de ligação específicos para receptores do domínio de ligação por ELISA em 31 de 32 animais vacinados até a semana 2 e em todos os animais vacinados até semana 4. Os títulos de anticorpos neutralizantes induzidos pela vacina correlacionaram-se com a eficácia protetora, sugerindo um correlato imune de proteção. Na semana 6, todos os animais foram desafiados com uma dose infecciosa de Sars-CoV-2 pelas vias intranasal e intratraqueal. Todos os 20 controles simulados foram infectados e mostraram um pico mediano de 4,89 (IQR: 3,85-6,51) log₁₀ cópias de sgRNA / ml em BAL (presença do vírus). Em contraste, os animais que receberam Ad26 não demonstraram vírus detectáveis (limite de quantificação 1,69 log₁₀ cópias de sgRNA / ml). Como conclusão, os dados demonstram que uma única imunização de vacinas baseadas em vetor Ad26 para Sars-CoV-2 provocou títulos robustos de anticorpos neutralizantes e forneceu proteção completa ou quase completa contra o desafio de Sars-CoV-2 em macacos <i>rhesus</i>.</p> <p>Em 03/09/2020 foi publicado um artigo, no periódico <i>Nature</i>¹²⁰, com os resultados de um ensaio pré-clínico cujo objetivo foi avaliar a resposta a uma vacina em modelo animal de hamsters e primatas. Estes resultados demonstraram que uma única dose de Ad26-S.PP produziu uma resposta robusta de anticorpos neutralizantes contra Sars-CoV-2, protegendo contra a doença clínica grave em hamsters, de modo que no grupo controle foi caracterizada por uma acentuada perda de peso, pneumonia grave e parcial mortalidade e no grupo vacinado apresentou mínima perda de peso, pneumonia e mortalidade nula. A resposta de anticorpos neutralizantes foi correlacionada com a proteção à doença clínica, bem como a redução da replicação no trato respiratório superior e inferior em hamsters e primatas não humanos. Esses dados demonstram uma proteção contra o Sars-CoV-2 e esses resultados são direcionadores para estudos pré-clínicos de vacinas, de tratamento e da patogênese do Sars-CoV-2.</p> <p>Em 25/09/2020, foi disponibilizado em formato de <i>preprint</i>¹²¹ um manuscrito com resultados preliminares de um estudo clínico multicêntrico de fase I/II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina Ad26.COVS.S, um vetor baseado em adenovírus 26 não replicante que expressa a proteína de fusão de pico <i>spike</i> (S) do Sars-CoV-2. O Ad26.COVS.S foi administrado nas doses de 5x10¹⁰ ou 1x10¹¹</p> |

| | |
|----------------------------------|--|
| | <p>partículas virais (vp) por vacinação, seja como uma dose única ou como um esquema de duas doses espaçadas por 56 dias em adultos saudáveis, divididos em três coortes (de 18-55 anos: coorte 1a e 1b, com = 402 e; idosos saudáveis com mais de 65 anos: coorte 3; n = 394). Após a administração da primeira dose, foram realizadas análises preliminares com os dados de segurança cegos das coortes 1a, 1b e 3 e dados de imunogenicidade não cega do grupo da coorte 1a e 3. Ao que se refere aos dados de segurança, observou-se que nas coortes 1 e 3 ocorreram eventos adversos (EAs) locais em 58% e 27% dos participantes, respectivamente; e os EA sistêmicos foram relatados em 64% e 36% dos participantes, respectivamente. Houve febre em ambas as coortes 1 e 3 em 19% (5% grau 3) e 4% (0% grau 3), respectivamente, sendo em sua maioria leve ou moderada e resolvida em 1 a 2 dias após a vacinação. O EA mais frequente foi dor no local da injeção e os EAs com queixas mais frequentes foram fadiga, cefaleia e mialgia. Após uma dose única, a taxa de soroconversão (concentração inibitória de 50% - IC50) foi de 92% no dia 29 após a imunização na coorte 1a, com títulos geométricos médios (GMTs) de 214 (IC 95%: 177; 259) e 92% com GMTs de 243 (IC 95%: 200; 295) para a dose de 5×10^{10} e 1×10^{11} vp, respectivamente. Um perfil de imunogenicidade semelhante foi observado nos primeiros 15 participantes na coorte 3, na qual houve 100% de soroconversão com GMTs de 196 (IC 95%: 69; 560) e 83% de soroconversão com GMTs de 127 (IC 95%: <58; 327] nas doses de 5×10^{10} ou 1×10^{11} vp, respectivamente. A soroconversão para anticorpos S foi observada em 99% dos participantes da coorte 1a com GMTs de 528 (IC 95%: 442; 630) e GMTs de 695 (IC 95%: 596; 810), para as doses 5×10^{10} ou 1×10^{11} vp, respectivamente, e em 100% da coorte 3 com GMTs de 507 (IC de 95%: 181; 1418) e 248 (IC de 95%: 122; 506), doses 5×10^{10} ou 1×10^{11} vp, respectivamente. No dia 14 após a imunização, as respostas de células T CD4+ específicas produtoras de citocinas Th1 foram medidas em 80% e 83% de um subconjunto de participantes na coorte 1a e 3, respectivamente, com nenhuma ou muito baixas respostas Th2, indicativas de um fenótipo distorcido em Th1 em ambas as coortes. As respostas das células T CD8+ também foram robustas em ambas as coortes 1a e 3, para ambas as doses. Os autores concluem que o perfil de segurança e imunogenicidade após dose única dão suporte para o desenvolvimento clínico adicional de Ad26.COVS em dose de 5×10^{10} vp, como uma vacina potencialmente protetora contra Covid-19.</p> |
| <p>Outras informações</p> | <p>Em 06/07/2020, a empresa assina contrato com a <i>Emergent BioSolutions</i> para fabricação em larga escala do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) da vacina¹²².</p> <p><u>Participação em iniciativa de fomento:</u> Esta é uma das vacinas contempladas pelo “<i>Operation Warp Speed</i>”(OWS).</p> |

| 8 | CanSino Biological Inc. | | | |
|---------------------------------------|--|-----------|-----------|-----------------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | CanSino Biological Inc., Beijim Institute of Biotechnology, Academy of Military Medical Sciences (PLA) | | | |
| País | China | | | |
| Nome da vacina | Ad5-nCoV (CTCoid-19) | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em vetor viral não replicante | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase III | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04526990 | Fase III | Paquistão | 1 dose |
| | NCT04540419 | Fase III | Rússia | 1 dose |
| | NCT04341389 ChiCTR2000031781 | Fase II | China | 1 dose |
| | NCT04398147 | Fase I/II | Canadá | 1 ou 2 doses |
| | NCT04566770 | Fase II | China | 2 doses |
| | NCT04313127 ChiCTR2000030906 | Fase I | China | 1 dose |
| | NCT04568811 | Fase I | China | Dose de reforço |
| | NCT04552366 | Fase I | China | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo de fase III (NCT04540419) caracteriza-se por ser um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, a fim de avaliar a eficácia, reatogenicidade e segurança da vacina, administrada em dose única por via intramuscular, em adultos com idade entre 18 e 85 anos de idade. O estudo iniciou o recrutamento em 11/09/2020 e estima incluir 500 participantes na Rússia.</p> <p>O estudo de fase III (NCT04526990) caracteriza-se por ser um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, a fim de avaliar a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina, administrada em dose única por via intramuscular, em adultos com 18 anos de idade ou mais. O recrutamento iniciou em 15/09/2020 e estima incluir 40.000 participantes no Paquistão.</p> <p>Os estudos de fase II, registrados sob os códigos NCT04341389 e ChiCTR2000031781, caracterizam-se como ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar segurança e imunogenicidade da vacina, administrada em dose única por via intramuscular, em adultos maiores de 18 anos. O recrutamento começou em 12/04/2020 e estima incluir 508 voluntários na China.</p> <p>O estudo de fase I/II, registrado sob o código NCT04398147, caracteriza-se como ensaio clínico randomizado, cego para observador, controlado por placebo, para avaliar segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina, administrada em 1 ou 2 doses por via intramuscular, em adultos com idade entre 18 e 85 anos. O recrutamento começou em 01/08/2020 e estima incluir 696 voluntários no Canadá.</p> <p>O estudo de fase IIb, registrado sob o código NCT04566770, caracteriza-se como ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar segurança e imunogenicidade da vacina, administrada em 2 doses por via intramuscular, em pessoas acima de 6 anos. O recrutamento começou em 24/09/2020 e estima incluir 481 voluntários na China.</p> <p>Os estudos de fase I, registrados sob os códigos NCT04313127 e ChiCTR2000030906, caracterizam-se como ensaio aberto para avaliar segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina, administrada</p> | | | |

| | |
|---|--|
| | <p>em dose única por via intramuscular, em adultos com idade entre 18 e 60 anos. O recrutamento começou em 16/03/2020 e estima incluir 108 voluntários na China.</p> <p>O estudo de fase I, registrado sob o código NCT04568811, caracteriza-se como ensaio aberto para avaliar segurança e imunogenicidade de uma dose de reforço da vacina, administrada por via intramuscular, em adultos com idade entre 18 e 60 anos e que já receberam a primeira dose. O recrutamento começou em 26/09/2020 e estima incluir 89 voluntários na China.</p> <p>O estudo de fase I, registrado sob o código NCT04552366, caracteriza-se como ensaio parcialmente randomizado, aberto, para avaliar segurança e imunogenicidade da vacina, administrada em 2 doses por via intramuscular, em adultos acima de 18 anos. O recrutamento começou em 29/09/2020 e estima incluir 144 voluntários na China.</p> |
| <p>Publicações até o momento</p> | <p>Em 22/05/2020, foi publicado um artigo no periódico <i>The Lancet</i>¹²³ com o resultado de um ensaio clínico de fase I, aberto, não randomizado, com escalonamento de dose, cujo objetivo foi avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade de vacina em voluntários em Wuhan, China. O desfecho primário avaliado foram os eventos adversos no 7º dia após a administração da vacina via intramuscular e avaliação da segurança por acompanhamento durante 28 dias. Os pesquisadores também determinaram respostas de anticorpos neutralizantes e células T. Ao todo, foram testadas três doses da vacina (5×10^{10} [dose baixa] 1×10^{11} [dose média] e $1,5 \times 10^{11}$ [dose alta] partículas virais), com 36 adultos saudáveis em cada grupo (total de 108 voluntários), mediana de idade de 36 anos (18 - 60 anos), 49% do sexo feminino. As reações adversas relatadas em todos os grupos de doses foram de gravidade leve ou moderada. As respostas de anticorpos à dose atingiram o pico em 28 dias após a vacinação, com soroconversão documentada em 50 a 75% dos voluntários nos grupos de dose média e alta. Os autores concluem que a vacina contra Sars-CoV-2 vetorizada com Ad5 é tolerável e imunogênica em adultos saudáveis e que existe potencial para uma investigação mais aprofundada dessa vacina para o controle da doença. O estudo de fase II em andamento na China fornecerá mais informações sobre a segurança e imunogenicidade da vacina contra Covid-19 vetorizada com Ad5.</p> <p>Em 20/07/2020 foi publicado um artigo no periódico na <i>The Lancet</i>¹²⁴, com os resultados de um ensaio clínico de fase II, randomizado, duplo cego e controlado por placebo, que avaliou a imunogenicidade e segurança da vacina Ad5-nCoV, com o objetivo de determinar a dose apropriada desta vacina para um posterior estudo de eficácia. Um total de 508 adultos saudáveis (50% do sexo masculino; idade média de 39,7 anos, DP 12,5) receberam, por via intramuscular, uma única dose de 1×10^{11} partículas virais [dose 1] (n = 253), 5×10^{10} partículas virais [dose2] (n = 129) ou placebo (n = 126). Os principais parâmetros de imunogenicidade avaliados foram os títulos médios geométricos (GMTs) das respostas específicas de anticorpos ao domínio de ligação ao receptor (RBD), e as respostas de anticorpos neutralizantes no dia 28 após vacinação. O parâmetro primário de avaliação de segurança foi a incidência de reações adversas em 14 dias. Como resultados, foi descrito que, nos grupos que receberam as doses de partículas virais de dose 1 e dose 2, os anticorpos ELISA específicos para RBD atingiram o pico de 656,5 (IC 95% 575,2–749,2) e 571,0 (467,6–697,3), com taxas</p> |

| | |
|----------------------------------|--|
| | <p>de soroconversão de 96% (IC95% 93-98) e 97% (92-99), respectivamente, no dia 28. Ambas as doses da vacina induziram respostas significativas de anticorpos neutralizantes ao Sars-CoV-2, com GMTs de 19,5 (IC95% 16,8-22,7) e 18,3 (14,4-23,3) em participantes que receberam doses de 1×10^{11} e 5×10^{10} partículas virais, respectivamente. As reações adversas foram relatadas por 183 (72%) de 253, e 96 (74%) de 129 participantes nos grupos que receberam as doses 1 e dose 2, respectivamente. As reações adversas graves foram relatadas por 24 (9%) participantes no grupo de dose 1 e um (1%) participante no grupo de dose 2. Os autores concluem que a vacina Ad5-nCoV, na dose de 5×10^{10} partículas virais (dose 2) é segura e induziu respostas imunes significativas na maioria dos receptores após uma única imunização. Alegam que as evidências deste estudo de fase II indicam que a vacina Ad5-nCoV tem um bom perfil de segurança, com apenas eventos adversos transitórios leves relacionados à vacinação e sem eventos adversos graves. Por fim, informam que o próximo passo será a realização de estudo internacional de eficácia de fase III, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado para avaliar ainda mais a eficácia desta vacina.</p> <p>Em 13/08/2020, foi publicado um artigo no periódico <i>Nature Communications</i>¹²⁵, com resultados de um estudo pré-clínico em modelo animal, camundongos e furões. O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia protetora da vacinação com Ad5-nCoV. Foram avaliadas a indução da produção de anticorpos e a resposta de células T linfocitárias por meio da aplicação intranasal (IN) e intramuscular (IM) da vacina, com três tipos de doses (alta, média e baixa). Os melhores resultados foram obtidos para os animais imunizados com a alta dose IN. As concentrações de anticorpos neutralizantes atingiram picos na semana 6 e 8 no grupo IN ou IM, respectivamente. Também foi avaliada a eficácia protetora da vacinação IN e IM em furões, os quais apresentaram resposta imunológica. Nenhum vírus foi detectado nas lavagens nasais de animais do grupo de vacinação IN, em contraste com todos os animais de controle infectados. Além disso, houve uma redução significativa da carga viral no grupo de vacinação IM comparado ao grupo controle. Os autores sugerem que a vacinação IN pode fornecer uma eficácia protetora desejável contra a Covid-19 e que esta forma de vacinação deve ser considerada em ensaios clínicos com humanos.</p> |
| <p>Outras informações</p> | <p>Em maio de 2020, a companhia comunica que pretende produzir lotes da vacina ainda no último trimestre deste ano, referindo ter capacidade de produção anual de até 100 milhões de doses¹²⁶.</p> <p>Em 29/06/2020, a empresa divulga em nota que a sua candidata a vacina recebeu uma aprovação especial que autoriza o uso em integrantes das Forças Armadas da China¹²⁷.</p> <p>Em 10/08/2020, a Arábia Saudita comunicou sobre o planejamento de testar a vacina em 5.000 participantes no país¹²⁸.</p> <p>Em 15/10/2020, a empresa anuncia assinatura de acordo de compra antecipada com o governo do México, que tem como objetivo fornecer ao México, 35 milhões de doses da vacina. A autoridade mexicana também firmou parceria com as empresas AstraZeneca PLC, Pfizer Inc. e a COVAX, que permitirá que um número total de 116 milhões de habitantes locais sejam vacinados¹²⁹.</p> |

| | | | | |
|---------------------------------------|--|-----------|--------------|---------|
| 9 | <u>The Gamaleya National Center of Epidemiology and Microbiology</u> | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | The Gamaleya National Center of Epidemiology and Microbiology; Health Ministry of the Russian Federation | | | |
| País | Rússia | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | "Sputnik V" / Gam-Covid-Vac / Gam-Covid-Vac-Lyo | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em vetor viral não replicante | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase III | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04564716 | Fase III | Bielorrússia | 2 doses |
| | NCT04530396 | Fase III | Rússia | 2 doses |
| | NCT04587219 | Fase II | Rússia | 2 doses |
| | NCT04437875 | Fase I/II | Rússia | 1 dose |
| | NCT04436471 | | | |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo de fase III (NCT04564716) caracteriza-se por ser um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico na Bielorrússia em 100 voluntários, com idade entre 18 e 60 anos, para avaliar a eficácia, imunogenicidade e segurança da vacina "Gam-Covid-Vac", administrada por via intramuscular em duas doses (dias 0 e 21). O início foi em 28/09/2020 e o recrutamento está em andamento.</p> <p>O estudo de fase III (NCT04530396) caracteriza-se por ser um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, envolvendo 40.000 voluntários na Rússia, com idade entre 18 e 111 anos, para avaliar a eficácia, imunogenicidade e segurança da vacina "Gam-Covid-Vac", administrada por via intramuscular em duas doses (dias 0 e 21). O início foi em 07/09/2020 e o recrutamento está em andamento.</p> <p>O estudo de fase II (NCT04587219) caracteriza-se por ser ensaio clínico prospectivo não randomizado aberto, envolvendo 110 voluntários com mais de 60 anos, para avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina "Gam-Covid-Vac", administrada por via intramuscular em duas doses (dias 0 e 21), na Rússia. O início foi em 22/10/2020 e o recrutamento está em andamento.</p> <p>O estudo de fase I/II (NCT04437875 e NCT04436471) caracteriza-se por ser ensaio clínico aberto de segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina liofilizada "Gam-Covid-Vac Lyo", administrada por via intramuscular, em 38 voluntários saudáveis, com idade entre 18 e 60 anos. O início foi em 17/07/2020.</p> | | | |
| Publicações até o momento | Em 04/09/2020, foi publicado um artigo no periódico <i>The Lancet</i> ¹³⁰ com os resultados de um ensaio clínico de fase I/II, aberto, não randomizado, cujo objetivo foi avaliar a segurança e a imunogenicidade da vacina que compreende dois componentes do vetor de adenovírus recombinante dos tipos 26 e 5 que levam o gene da glicoproteína S do Sars-CoV-2 (rAd26-S e rAd5-S). A vacina foi fabricada com duas formulações, congelada (Gam-Covid-Vac) e liofilizada (Gam-Covid-Vac-Lyo). Na fase 1 com n=36 participantes, dose única e acompanhamento de 28 dias, 18 voluntários receberam as vacinas congeladas rAd26-S (n = 9) e rAd5-S (n = 9) e 18 receberam as vacinas liofilizada rAd26-S (n = 9) e rAd5-S (n = 9). Na fase 2 com n=40 participantes e com duas doses e acompanhamento de 42 dias, 20 participantes receberam a vacina congelada rAd26-S no dia 0 e a vacina rAd5-S no dia 21, e 20 voluntários receberam a vacina liofilizada rAd26-S no dia 0 e a vacina | | | |

| | |
|----------------------------------|---|
| | <p>rAd5-S no dia 21. Nenhum evento adverso grave foi relatado, para ambas as formulações, e todos os pacientes estavam clinicamente bem ao longo do estudo. Durante as fases 1 e 2 para ambas as formulações se observou IgG específico para Sars-CoV-2, no dia 14, em torno de 85% dos participantes após administração das vacinas. No dia 21, 100% dos participantes apresentaram IgG específico para SARS-Co-V-2. As respostas imunes celulares mostraram a formação de células específicas do antígeno de células T auxiliares (CD4 +) e T-killer (CD8 +), e um aumento na concentração de secreção de interferon-γ em células mononucleares do sangue periférico, em 100% dos voluntários. Além disso, com proliferação celular média de 2,5% (CD4+) e 1,3% (CD8+) com a formulação congelada, e uma proliferação celular média de 1,3% (CD4+) e 1,1% (CD8+) com a formulação liofilizada. Os autores concluíram neste estudo que a candidata à vacina heteróloga baseada em rAd26-S e rAd5-S é segura, bem tolerada e induz forte resposta humoral e celular.</p> |
| <p>Outras informações</p> | <p>Em 11/08/2020, a vacina “Sputnik V” produzida pelo Centro de Investigação de Microbiologia e Epidemiologia de N.F. Gamaleya obteve a Certidão de Registro do Ministério da Saúde da Rússia e assim torna-se a primeira vacina contra a Covid-19 registrada no mundo¹³¹.</p> <p>Em 12/08/2020, o Governo do Estado do Paraná assina acordo de cooperação técnica e científica com o <i>Russia Direct Investment Fund</i> (RDIF) com possibilidade de desenvolvimento do ensaio clínico e eventual produção da vacina contra a Covid-19 no Estado, por meio do Instituto de Tecnologia do Paraná (Tecpar)¹³².</p> <p>Em Reunião Técnica ocorrida na Câmara dos Deputados do Brasil, em 26/08/2020¹³³, o Instituto Gamaleya e RDIF informam que estão nos preparativos para envio de documentos e dados dos estudos de fase I e fase II para submissão à Anvisa, com vistas a obter a aprovação para a realização de estudos clínicos de fase III no Brasil. Devido à configuração da vacina, constituída com adenovírus diferentes (tipo 5 e tipo 26) em cada uma das doses, a produção exige capacidades produtivas diferentes. O Fundo de Investimento Direto da Rússia (RDIF), afirmou que a Rússia deverá produzir 200 milhões de doses de vacina, metade para a América Latina e metade para a Índia¹³⁴.</p> <p>Em 09/09/2020, o Fundo de Investimento Direto Russo (RDIF) e a empresa farmacêutica <i>Landsteiner Scientific</i>, comunicam o acordo de fornecimento ao México de 32 milhões de doses da vacina, o que corresponde a 25% da população mexicana¹³¹.</p> <p>Em 11/09/2020, o Fundo Russo de Investimento Direto (RDIF) e a Secretária da Saúde do Estado da Bahia, assinam acordo de colaboração para fornecimento ao Brasil de até 50 milhões de doses da vacina russa “Sputnik V”, após aprovação por parte dos órgãos reguladores do Brasil¹³¹.</p> <p>Em 16/09/2020, O Fundo de Investimento Direto Russo (RDIF) e <i>Dr. Reddy’s Laboratories Ltd</i>, divulgam acordo de cooperação para ensaios clínicos e fornecimento da vacina para a Índia. Após receber a aprovação regulatória, 100 milhões de doses da vacina Sputnik V serão entregues ao país¹³⁵.</p> <p>Em 25/09/2020, a LAXISAM, empresa farmacêutica da República do Uzbequistão, acordo com o RDIF o fornecimento ao país asiático de até 35 milhões de doses da vacina, após aprovação das autoridades</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>regulatórias do Uzbequistão¹³⁶.</p> <p>Em 29/09/2020, a <i>Trinity Pharmaceuticals</i>, distribuidora farmacêutica no Nepal, acorda com o RDIF o fornecimento ao país de 25 milhões de doses da vacina "Sputnik V"¹³⁷.</p> <p>Em 30/09/2020, a <i>Pharco</i>, farmacêutica do Egito, informa que pretendem garantir o fornecimento de 25 milhões de doses da vacina russa para o Egito¹³⁸.</p> <p>Em 02/10/2020, o Fundo Russo de Investimento Direto (RDIF), anuncia a entrega do primeiro lote da vacina russa à Venezuela. A vacinação de aproximadamente 2.000 voluntários na Venezuela começará nos próximos dias, como parte do ensaio clínico¹³⁹.</p> <p>Em 12/10/2020 o Ministério da Saúde dos Emirados Árabes Unidos aprova o ensaio clínico de Fase III da vacina "Sputnik V"¹⁴⁰.</p> <p>Em 19/10/2020, no Brasil, o grupo União Química informa que planeja apresentar à Anvisa os resultados dos testes clínicos da vacina russa no início de novembro, a fim de solicitar o registro da vacina no Brasil¹⁴¹. A empresa informa que já firmou contrato para ser o produtor da vacina para o Brasil e para toda a América Latina, a partir da autorização da Anvisa e concessão do registro da vacina¹⁴².</p> <p>O Cazaquistão assinou um acordo com a Rússia a fim de obter a vacina russa para a Covid-19 assim que os testes clínicos forem concluídos¹⁴³.</p> |
|--|--|

| 10 | Novavax | | | |
|---------------------------------------|---|----------|----------------------------|--------------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Novavax Inc., Emergent Biosolutions Inc., Takeda Pharmaceutical Company, <i>Coalition of Epidemic Preparedness Innovations</i> (CEPI) | | | |
| País | Estados Unidos | | | |
| Nome da vacina | NVX-CoV2373 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em subunidade proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase III | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04583995 EudraCT 2020-004123-16 | Fase III | Reino Unido | 2 doses |
| | NCT04368988 | Fase II | Estados Unidos e Austrália | 1 ou 2 doses |
| | NCT04533399 | Fase II | África do Sul | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>Os estudos de fase III, registrados sob os números NCT04583995 e EudraCT 2020-004123-16, caracterizam-se como ensaio clínico randomizado, cego para o observador, controlado por placebo, para avaliar eficácia e segurança da vacina, administrada em 2 doses por via intramuscular, em participantes adultos com idade entre 18 e 84 anos. O recrutamento começou em 28/09/2020 e estima-se incluir 9.000 voluntários no Reino Unido.</p> <p>O estudo de fase I/II (NCT04368988), caracteriza-se como ensaio clínico randomizado, cego para observador, controlado por placebo, para avaliar segurança e imunogenicidade da vacina, administrada em 1 ou 2 doses por via intramuscular, em adultos saudáveis com idade entre 18 e 84 anos. O recrutamento iniciou em 25/05/2020 e pretende-se incluir 1.419 participantes nos Estados Unidos e na Austrália.</p> | | | |

| | |
|---|--|
| | <p>O estudo de fase II (NCT04533399), caracteriza-se como ensaio clínico randomizado, cego para observador, controlado por placebo, para avaliar eficácia, imunogenicidade e segurança da vacina, em adultos sem HIV, com idade entre 18 e 84 anos, e para avaliar segurança e imunogenicidade em adultos com HIV, com idade entre 18 e 84 anos. Serão administradas 2 doses da vacina, por via intramuscular. O recrutamento iniciou em 17/08/2020 e pretende-se incluir 4.400 participantes na África do Sul.</p> <p><u>Outras informações sobre o estudo:</u></p> <p>Em 13/05/2020, durante um <i>webcast</i> do <i>World Vaccine Congress</i>, a Novavax apresentou os dados de estudos em babuínos, que mostraram que doses únicas de NVX-CoV2373, mais o adjuvante Matrix-M, levaram a títulos de neutralização mais altos do que uma ou duas imunizações sem o adjuvante. A neutralização foi medida usando um ensaio de efeito citopático¹⁴⁴.</p> <p>Em 20/07/2020, a Novavax mostrou, a partir de um comunicado <i>press release</i>, que a candidata à vacina NVX CoV2373 induzia animais, em estudos pré-clínicos, a produzir anticorpos neutralizantes contra Sars-CoV-2, bloqueando a entrada do vírus na célula. A empresa também mostrou que Matrix-M aumenta a imunogenicidade¹⁴⁵.</p> <p>Em 24/09/2020, foi informado pelo desenvolvedor, a partir de comunicado de <i>press release</i>, que o estudo de fase III iniciou no Reino Unido e que os dados irão apoiar as submissões regulatórias para licenciamento no Reino Unido, UE e em outros países. A vacina tem um perfil de manuseio favorável em formulação líquida não congelada, que pode ser armazenada entre 2°C e 8°C, permitindo uma ampla distribuição. O estudo de fase III foi desenhado para incluir pelo menos 25% dos participantes com mais de 65 anos, bem como priorizar os grupos mais afetados pelo Covid-19, incluindo minorias raciais e étnicas. Além disso, até 400 participantes receberão uma vacina licenciada contra a influenza sazonal como parte de um subestudo de coadministração. A análise de eficácia primária será orientada a eventos com base no número de participantes com doença Covid-19 sintomática ou moderada/grave. Uma análise intermediária será realizada quando 67% do número desejado desses casos forem atingidos¹⁴⁶.</p> |
| <p>Publicações até o momento</p> | <p>Em 30/07/2020, foi disponibilizado, em formato de <i>preprint</i>¹⁴⁷, um manuscrito com os dados do estudo pré-clínico realizado em modelo animal de primatas não humanos e em camundongos da candidata à vacina. Esta é produzida com subunidade proteica do Sars-CoV-2 (NVX-CoV2373) do comprimento total da proteína <i>spike</i> (S). A NVX-CoV2373 S, quando purificada, forma nanopartículas de tamanho de 27.2nm, que são termoestáveis e se ligam com alta afinidade no receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2). Em modelos de primatas não humanos e em camundongos, quando administrado em baixa dose, a NVX-CoV2373, juntamente com o adjuvante Matrix-M, induz uma resposta com titulações de anticorpos anti-S IgG, que está associado ao bloqueio da ligação no receptor ECA2, neutralização do vírus e a proteção contra Sars-CoV-2 em camundongos desafiados.</p> |

Ainda em camundongos, não apresentou nenhuma evidência de doença respiratória associada à vacina. A NVX-CoV2373 também induz células T CD4 + e CD8 + multifuncionais, células T auxiliares foliculares T CD4 + (Tfh) e a geração de células B do centro germinativo específico do antígeno (GC) no baço. Estes resultados apoiam a avaliação clínica de segurança e da imunogenicidade da fase I/II que se encontra em andamento da vacina NVX-CoV2327 com Matrix-M. Este estudo está registrado na plataforma de estudos clínicos com o número NCT04368988.

Em 06/08/2020, foi disponibilizado, em formato de *preprint*¹⁴⁸, um manuscrito com os dados da primeira parte de um estudo de fase I/II, randomizado, controlado por placebo e cego pelo observador, para avaliar a segurança e imunogenicidade de doses de 5 e 25 µg de NVX-CoV2373, com ou sem adjuvante Matrix-M1 (dose de 50 µg), em adultos saudáveis com menos de 60 anos de idade. Após teste de reatogenicidade, os participantes foram aleatoriamente designados, de maneira cega, para um dos cinco grupos de vacinas. Cada participante recebeu duas injeções intramusculares da vacina experimental ou placebo, nos dias 0 e 21. A análise incluiu 134 participantes randomizados. Todos receberam sua primeira vacinação no dia 0. Destes, exceto três, receberam sua segunda vacinação pelo menos 21 dias depois. A reatogenicidade geral foi leve e as vacinas foram bem toleradas. Após a primeira vacinação, a reatogenicidade local foi mais frequente nos regimes NVX-CoV2373/Matrix-M1, e os eventos sistêmicos, menos frequentes, também foram observados com maior frequência nos regimes NVX-CoV2373/Matrix-M1. Após a segunda vacinação, o NVX-CoV2373/Matrix-M1 induziu maior reatogenicidade local e sistêmica, mas a maioria dos sintomas relatados permaneceu no grau ≤1. Ao ensaio de ELISA, as médias geométricas de IgG anti-spike IgG (GMEUs) estavam baixas no dia 0. No dia 21, ocorreram respostas robustas para todos os regimes NVX-CoV2373/Matrix-M1, com aumentos médios das dobras geométricas (GMFR) excedendo os induzidos pelo NVX-CoV2373, sem adjuvante, em 10 vezes. Dentro de 7 dias após a segunda vacinação com NVX-CoV2373/Matrix-M1 (dia 28), as GMEUs aumentaram oito vezes mais as respostas observadas na primeira vacinação. Em 14 dias (dia 35), as respostas dobraram novamente. Uma única vacinação com NVX-CoV2373/Matrix-M1 alcançou níveis similares de GMEU em pacientes com Covid-19 assintomáticos (expostos), enquanto uma segunda vacinação atingiu níveis que excederam em seis vezes o soro convalescente de pacientes com Covid-19 tratados ambulatorialmente. Após a primeira vacinação, o GMFR foi, aproximadamente, cinco vezes maior com o NVX-CoV2373 / Matrix-M1 do que o NVX-CoV2373 sozinho. As segundas vacinações com adjuvante induziram um aumento de mais de 100 vezes quando comparado às vacinas sem adjuvante. As respostas das células T em 16 participantes mostraram que os regimes NVX-CoV2373/Matrix-M1 induziram respostas de células T CD4 + polifuncionais específicas em termos de produção de IFN-γ, IL-2 e TNF- α após a estimulação. Os autores concluem que os regimes de duas doses de 5 e 25 µg de NVX-CoV2373/Matrix-M1 foram bem tolerados e induziram as respostas

| | |
|---------------------------|---|
| | <p>imunes robustas com altos níveis de anticorpos neutralizantes. Esses achados sugerem que a vacina pode conferir proteção e apoiar a transição para avaliações de eficácia para testar essa hipótese. As publicações de resultados de estudos pré-clínicos e resultados preliminares de estudo clínico (fase I/II) demonstraram segurança e imunogenicidade da vacina e apoiam a realização de estudos subsequentes de fase III.</p> <p>Em 02/09/2020 foi publicado um artigo¹⁴⁹, no periódico <i>New England Journal of Medicine</i>, com os resultados do ensaio clínico de fase I/II, randomizado, controlado, cego, para avaliar a segurança e imunogenicidade de 5 µg e 25 µg de rSars-CoV-2 (a NVX-CoV2373) com ou sem Adjuvante Matrix-M1 (dose de 50 µg) em adultos saudáveis, menores de 60 anos de idade. Dos 131 participantes que receberam injeções, 23 receberam placebo (grupo A), 25 receberam doses de 25µg de Sars-CoV-2 (grupo B), 29 receberam doses de 5µg de Sars-CoV-2 mais Matrix-M1, incluindo três sentinelas (grupo C); 28 receberam doses de 25µg de Sars-CoV-2 mais Matrix-M1, incluindo três sentinelas (grupo D); e 26 receberam uma única dose de 25µg de Sars-CoV-2 mais Matrix-M1, seguido por uma única dose de placebo (grupo E). A resposta de títulos IgG dos grupos variaram de 108,5 a 115,6 no dia 1. Na avaliação com 35 dias, os grupos B, C, D e E responderam ativamente à vacina, sendo os grupos C e D os que apresentaram a maior resposta imune (63.160,4 e 47.521,0, respectivamente). Na avaliação de anticorpos neutralizantes, também se observou maiores respostas imunes para os grupos C e D (3.906,3 e 3305,0, respectivamente). Após a primeira vacinação, a reatogenicidade local e sistêmica estava ausente ou leve na maioria dos participantes, porém dois (um do grupo D e outro do grupo E) apresentaram eventos adversos graves (dor de cabeça, fadiga e mal-estar). Após a segunda vacinação, a reatogenicidade local e sistêmica foi ausente ou leve na maioria dos participantes, no entanto, um participante do grupo D teve um evento adverso local grave (sensibilidade) e oito participantes distribuídos por todos os cinco grupos apresentaram eventos adversos graves, sendo as dores articulares e a fadiga os mais frequentes. Os autores concluíram que a candidata à vacina NVX-CoV2373 demonstrou ser segura e desencadeou ótimas respostas imunológicas.</p> <p>Em 20/10/2020 foi publicado os resultados de um estudo molecular no periódico <i>Science</i> referente à integridade conformacional dos componentes usados da proteína <i>spike</i>. Os esforços da vacina contra a síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (Sars-CoV-2), responsável pela atual pandemia de Covid-19, estão focados na glicoproteína de <i>spike</i> do Sars-CoV-2, o principal alvo para anticorpos neutralizantes. O estudo revelou uma conformação de pré-fusão estável do imunógeno da proteína <i>spike</i> com pequenas diferenças na subunidade S1 em comparação com estruturas de ectodomínio dessas proteínas. Este estudo confirma a integridade estrutural do antígeno da proteína <i>spike</i> de comprimento total, bem como fornece uma base para a interpretação das respostas imunes a este imunógeno de nanopartículas multivalentes¹⁵⁰.</p> |
| Outras informações | A companhia informa ¹⁵¹ que pretende produzir 100 milhões de doses |

| | |
|--|---|
| | <p>até o final de 2020 e que há perspectiva de produzir 1 bilhão de doses em 2021. A <i>Coalition for Epidemic Preparedness Innovations</i> (CEPI), está investindo US\$ 384 milhões no projeto da Novavax. A companhia informa¹⁵¹ que pretende produzir 100 milhões de doses até o final de 2020 e que há perspectiva de produzir 1 bilhão de doses em 2021. A <i>Coalition for Epidemic Preparedness Innovations</i> (CEPI), está investindo US\$ 384 milhões no projeto da Novavax.</p> <p>Em 06/08/2020, a <i>Serum Institute of India</i> (SII) anuncia parceria com a Novavax para desenvolvimento e comercialização da vacina para a Índia e países de média e alta renda¹⁵².</p> <p>Em 29/09/2020, o <i>Serum Institute of India</i> (SII), a Gavi e a Fundação Bill & Melinda Gates, firmam uma colaboração para acelerar a fabricação e entrega de até 100 milhões de doses de produtos seguros e vacinas Covid-19 eficazes para a Índia e países de baixa e média renda (LMICs) como parte do Gavi COVAX AMC, um mecanismo dentro do COVAX <i>Facility</i>. O financiamento ajudará a acelerar a fabricação pelo SII das vacinas candidatas da AstraZeneca e Novavax, quando estas obtiverem o licenciamento completo e a pré-qualificação da OMS⁷⁵.</p> <p><u>Participação em iniciativas globais de fomento e acesso:</u></p> <p>Esta vacina faz parte do portfólio da iniciativa COVAX <i>Facility</i> e também é uma das vacinas contempladas pelo “<i>Operation Warp Speed</i>” (OWS).</p> |
|--|---|

Vacinas em estágio de desenvolvimento clínico – fase I/II e fase II

| 1 | Anhui Chongqing Zhifei Biological E Ltd | | | |
|---------------------------------------|--|-----------|-------|-------------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Anhui Chongqing Zhifei Biological E Ltd, Institute of Microbiology Chinese Academy of Sciences | | | |
| País | China | | | |
| Nome da vacina | Informação não encontrada | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em subunidade proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04466085 | Fase II | China | 2 e 3 doses |
| | NCT04550351 | Fase I/II | China | 1 dose |
| | NCT04445194 | Fase I | China | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo de fase II (NCT04466085) refere-se a um ensaio clínico randomizado, cego, controlado por placebo, para avaliar imunogenicidade e segurança de candidata à vacina, administrada por via intramuscular em regime de 2 e 3 doses, com intervalo 30 e 60 dias, respectivamente, em adultos saudáveis, entre 18 e 59 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 12/07/2020 e estima incluir 900 participantes na China.</p> <p>O estudo de fase I/II (NCT04550351) refere-se a um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar segurança e tolerabilidade da vacina, administrada por via intramuscular em regime de dose única, em pessoas acima de 60 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 19/08/2020 e estima incluir 50</p> | | | |

| | |
|----------------------------------|--|
| | participantes na China. O estudo de fase I (NCT04445194) refere-se a um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar segurança e tolerabilidade da vacina, administrada por via intramuscular em regime de duas doses, em pessoas com idade entre 18 e 59 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 22/06/2020 e estima incluir 50 participantes na China. |
| Publicações até o momento | Informação não encontrada |
| Outras informações | Informação não encontrada |

| | | | | |
|---------------------------------------|--|-----------|----------------|--------|
| 2 | <u>Aivita Biomedical, Inc.</u> | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Aivita Biomedical, Inc. | | | |
| País | Estados Unidos | | | |
| Nome da vacina | AV-Covid-19 | | | |
| Plataforma tecnológica | Outra | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04386252 | Fase I/II | Estados Unidos | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo de fase Ib/II (NCT04386252) refere-se a um ensaio clínico randomizado para avaliar segurança de candidata à vacina, em adultos acima de 18 anos. O estudo não iniciou o recrutamento, que estava previsto para julho de 2020. Estima-se incluir 180 voluntários nos Estados Unidos. | | | |
| Publicações até o momento | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| | | | | |
|---------------------------------------|---|-----------|----------------|--------|
| 3 | <u>Immunovative Therapies, Ltd.</u> | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Immunovative Therapies, Ltd. | | | |
| País | Estados Unidos | | | |
| Nome da vacina | AlloStim | | | |
| Plataforma tecnológica | Outra | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04441047 | Fase I/II | Estados Unidos | 5doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo de fase II (NCT04441047) refere-se a um ensaio aberto para avaliar segurança e eficácia da vacina, administrada em regime de 5 doses, em pessoas maiores de 65 anos. O estudo ainda não iniciou o recrutamento, que estava previsto para 06/09/2020. Estima-se incluir 40 voluntários nos Estados Unidos. | | | |
| Publicações até o momento | Em 12/05/2020 foi publicado um artigo, no <i>Journal of Translational Medicine</i> ¹⁵³ , que apresenta a justificativa para uma nova abordagem de <i>allo-priming</i> direcionada aos idosos como uma vacina antiviral universal, além de servir para remodelar o sistema imunológico no envelhecimento a fim de reverter a imunossenescência e a inflamação. O allo-priming é realizado usando células ativadas, intencionalmente | | | |

| | |
|---------------------------|--|
| | incompatíveis, ex vivo diferenciadas e expandidas semelhantes a Th1 (AlloStim®) derivadas de doadores saudáveis. Atualmente, é utilizada clinicamente como uma vacina experimental contra o câncer. Várias injeções intradérmicas de AlloStim® criam um título dominante de células de memória Th1 / CTL alo-específicas em circulação, substituindo o domínio de células de memória exauridas do sistema imunológico envelhecido. |
| Outras informações | Informação não encontrada |

| 4 | <u>Chinese Academy of Medical Sciences</u> | | | |
|---------------------------------------|---|-------------|-------|---------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Chinese Academy of Medical Sciences, West China Second University Hospital, Yunnan Center for Disease Control and Prevention | | | |
| País | China | | | |
| Nome da vacina | Informação não encontrada | | | |
| Plataforma tecnológica | Vírus inativado (vacina inativada) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase Ib/IIb | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04470609 | Fase Ib/IIb | China | 2 doses |
| | NCT04412538 | Fase Ia/IIa | China | |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo de fase Ib/IIb (NCT04470609) refere-se a um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar segurança e imunogenicidade da vacina, administrada em regime de 2 doses, com intervalo de 28 dias entre as doses, em pessoas acima de 60 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 10/07/2020 e estima incluir 471 participantes na China.</p> <p>O estudo de fase Ia/IIa (NCT04412538) refere-se a um ensaio clínico randomizado, quádruplo-cego, controlado por placebo, para avaliar segurança e imunogenicidade da vacina, administrada em regime de 2 doses, com intervalo de 14 ou 28 dias entre as doses, em pessoas com idade entre 18 e 59 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 15/05/2020 e estima incluir 942 participantes na China.</p> | | | |
| Publicações até o momento | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| 5 | <u>Inovio Pharmaceuticals</u> | | | |
|---------------------------------------|--|------------|----------------|---------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Inovio Pharmaceutical, Beijing Advaccine Biotechnology, VGXI Inc., Richter-Helm BioLogics, Ology Bioservices | | | |
| País | Estados Unidos | | | |
| Nome da vacina | INO-4800 | | | |
| Plataforma tecnológica | Ácido Nucléico (DNA) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/IIa | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04447781 | Fase I/IIa | Coreia do Sul | 2 doses |
| | NCT04336410 | Fase I | Estados Unidos | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo de fase I/IIa (NCT04447781) refere-se a um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar | | | |

| | |
|---|--|
| | <p>segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina, administrada por via intradérmica, em regime de 2 doses, com intervalo de 28 dias entre as doses, em pessoas com idade entre 19 e 64 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 15/07/2020 e estima incluir 160 participantes na Coreia do Sul.</p> <p>O estudo de fase I/II (NCT04336410) refere-se a um ensaio aberto para avaliar segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina, administrada por via intradérmica, em regime de 2 doses, com intervalo de 28 dias entre as doses, em pessoas acima de 18 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 03/04/2020 e estima incluir 120 participantes nos Estados Unidos.</p> <p>Em 30/06/2020 foram divulgados os resultados da fase I do ensaio clínico, que contou com a participação de 40 voluntários adultos saudáveis, com idades entre 18 e 50 anos, em dois locais nos EUA. Os resultados demonstraram que o INO-4800, no geral, foi seguro e bem tolerado em todos os participantes de ambas as coortes até a semana 8¹⁵⁴.</p> |
| <p>Publicações até o momento</p> | <p>Em 20/05/2020, foi publicado no periódico <i>Nature Communications</i>¹⁵⁵ os resultados do estudo pré-clínico em modelo animal de camundongos e porquinhos-da-índia. A partir de uma experiência prévia com a MERS, foi projetada uma vacina de DNA com o principal antígeno S da superfície do Sars-CoV-2, INO-4800. Essa candidata à vacina resulta em expressão robusta da proteína S <i>in vitro</i>. Observou-se, após a imunização de camundongos e de porquinhos-da-índia com a INO-4800, respostas de células T específicas do antígeno, os anticorpos funcionais que neutralizam a infecção por Sars-CoV-2 e bloqueiam a ligação da proteína <i>spike</i> ao receptor ECA2 e a biodistribuição do direcionamento de Sars-CoV-2 anticorpos para os pulmões.</p> <p>Em 29/07/2020, foi disponibilizado, em formato de <i>preprint</i>, um manuscrito com os resultados de um estudo pré-clínico¹⁵⁶ com modelo animal de macacos-<i>rhesus</i>, cujo objetivo foi avaliar a imunogenicidade e a eficácia protetora anamnésica nestes animais com uma vacina intradérmica de DNA com a glicoproteína <i>spike</i> do Sars-CoV-2, INO-4800. Em 29/07/2020, foi disponibilizado, em formato de <i>preprint</i>, um manuscrito com os resultados de um estudo pré-clínico¹⁵⁶ com modelo animal de macacos-<i>rhesus</i>, cujo objetivo foi avaliar a imunogenicidade e a eficácia protetora anamnésica nestes animais com uma vacina intradérmica de DNA com a glicoproteína <i>spike</i> do Sars-CoV-2, INO-4800. A vacinação com INO-4800 induziu resposta de células T e de anticorpos neutralizantes contra proteínas <i>spike</i> de Sars-CoV-2, das variantes D614 e o G614 do vírus, este último é o predominantemente circulante. Dez macacos rhesus foram randomizados entre o grupo experimental (5) e o grupo controle (5). O lavado brocoalveolar (lavado de pequenas dimensões pulmonares) foi coletado na semana 8 e foram mensuradas as concentrações de anticorpos no pulmão. Nos dias 1,2,4 e 7 após a exposição ao Sars-CoV-2 foram mensuradas as cargas virais do pulmão. Observou-se que, após 3 meses da vacinação, os animais foram desafiados com o vírus Sars-CoV-2 e obtiveram uma rápida formação da resposta celular B e expansão de células T contra as proteínas do Sars-CoV-2. Tais respostas foram associadas à menor carga viral no pulmão e uma depuração nasal mais rápida do vírus.</p> |

| | |
|---------------------------|---|
| | Esses estudos apoiam o impacto imunológico do INO-4800 na indução de alterações tanto humorais quanto celulares do sistema imunológico adaptativo, que provavelmente são importantes para fornecer proteção contra a doença de Covid-19. Observou-se neste estudo, o impacto na indução de uma imunidade durável e a eficácia na proteção após 13 semanas da imunização. Os autores concluem que, embora o estudo tenha sido realizado com uma pequena coorte de animais, as respostas imunes e a proteção induzidas pela imunização com uma única dose de INO-4800 são promissoras e fornecem informações importantes para o avanço da vacina Sars-CoV-2, que atualmente se encontra em desenvolvimento clínico. |
| Outras informações | Em 08/09/2020, a empresa celebra acordo com a Thermo Fisher e informa que planeja ter 100 milhões de doses de vacina candidata Covid-19 INO-4800 fabricada em 2021 ¹⁵⁷ . <u>Participação em iniciativas globais de fomento e acesso:</u> Esta vacina faz parte do portfólio da iniciativa COVAX <i>Facility</i> e também é uma das vacinas contempladas pelo “ <i>Operation Warp Speed</i> ” (OWS). |

| | | | | |
|---------------------------------------|--|------------|---------------|---------|
| 6 | <u>Genexine, Inc.</u> | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Genexine, Inc., Binex, GenNBio, KAIST, POSTECH | | | |
| País | Coreia do Sul | | | |
| Nome da vacina | GX-19 | | | |
| Plataforma tecnológica | Ácido Nucléico (DNA) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/IIa | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04445389 | Fase I/IIa | Coreia do Sul | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo de fase I/IIa (NCT04445389) refere-se a um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina, administrada por via intramuscular, em regime de 2 doses, com intervalo de 28 dias entre as doses, em pessoas com idade entre 18 e 50 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 17/07/2020 e estima incluir 210 participantes na Coreia do Sul. | | | |
| Publicações até o momento | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| | | | | |
|---------------------------------------|---|-----------|-------|---------|
| 7 | <u>Bharat Biotech International Ltd</u> | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Bharat Biotech International Ltd, Indian Council of Medical Research (ICMR) | | | |
| País | Índia | | | |
| Nome da vacina | Covaxin/ BBV152 (A, B, C, D) | | | |
| Plataforma tecnológica | Vírus inativado (vacina inativada) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04471519 CTRI 2020/07/026300 | Fase I/II | Índia | 2 doses |

| | CTRI/2020/09/027674 | Fase I/II | Índia | 2 doses |
|--------------------------------------|---|-----------|-------|---------|
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo de fase I/II, registrado sob os códigos NCT04471519 e CTRI 2020/07/026300, caracteriza-se, em sua fase II, como um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, para avaliar segurança, reatogenicidade, tolerabilidade e imunogenicidade das vacinas BBV152A e BBV152B, administradas por via intramuscular, em regime de 2 doses, com intervalo de 28 dias entre as doses, em pessoas com idade entre 12 e 65 anos. A fase I refere-se a estudo de escalonamento de dose para avaliar segurança, reatogenicidade, tolerabilidade e imunogenicidade das vacinas BBV152A, BBV152B e BBV152C, administradas por via intramuscular, em regime de 2 doses, com intervalo de 14 dias entre as doses, em pessoas com idade entre 18 e 55 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 13/07/2020 e estima incluir 755 participantes na Índia.</p> <p>O estudo de fase I/II, registrado sob o código CTRI/2020/09/027674, caracteriza-se, em sua fase II, como um ensaio clínico randomizado para avaliar segurança, reatogenicidade, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina BBV152D para avaliar segurança, reatogenicidade, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina BBV152D, administrada por via intradérmica, em regime de 2 doses, com intervalo de 14 dias entre as doses, em pessoas com idade entre 12 e 65 anos. A fase I refere-se a estudo de escalonamento de dose para avaliar segurança, reatogenicidade, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina BBV152D, administrada por via intradérmica, em regime de 2 doses, com intervalo de 14 dias entre as doses, em pessoas com idade entre 18 e 55 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 08/09/2020 e estima incluir 124 participantes na Índia.</p> | | | |
| Publicações até o momento | <p>Em 10/09/2020 foram divulgados, no formato de <i>preprint</i>¹⁵⁸, resultados do estudo pré-clínico que avaliou a eficácia protetora e imunogenicidade de uma vacina inativada Sars-CoV-2 (BBV152) em macacos <i>rhesus</i>. Em quatro grupos, foram dispostos 5 animais, totalizando 20 animais. O grupo 1 recebeu placebo e 3 grupos foram imunizados com três diferentes candidatas às vacinas BBV152A(3µg+alum+imidazoquinoline),BBV152B(6µg+alum+imidazoquinoline) e BBV152C (6µg+alum). Em todos os grupos, a administração, tanto do placebo quanto das candidatas, foi no dia 0 e 14, e todos os macacos foram desafiados com Sars-CoV-2 14 dias após a segunda dose. Não foram observados eventos adversos nos macacos imunizados com o regime de duas doses. Observou-se, na terceira semana pós-imunização, uma resposta protetora quando avaliado o aumento dos títulos de anticorpos neutralizantes e IgG específicos contra Sars-CoV-2. A depuração viral, que reflete a eliminação do vírus, foi observada em fluidos de lavado broncoalveolar, esfregaço nasal, esfregaço da garganta e tecidos pulmonares, 7 dias após a infecção por Sars-CoV-2 no grupo dos vacinados, bem como nenhuma evidência de pneumonia foi observada em exame histopatológico. No grupo controle, foram observadas características de pneumonia intersticial, a presença de antígeno viral no epitélio alveolar e macrófagos por imuno-histoquímica. Desta forma, o estudo comprova a imunogenicidade da candidata à vacina de 3µg com adjuvante em regime de duas doses. A candidata BBV152, que apresentou uma imunogenicidade comprovada neste estudo, está sendo avaliada no ensaio clínico de fase I na Índia.</p> | | | |
| Outras informações | <p>Em 15/07/2020, a empresa informa que uma nova série de vacinas virais inativas, BBV152 A, B, C, entra em testes clínicos de Fase 1/2 na República</p> | | | |

| | |
|--|---|
| | da Índia ³³ . Três faculdades de medicina do governo de Punjab, Índia, participarão dos testes de Fase III da vacina Covaxin. Em 05/10/2020 a empresa anuncia que usará o adjuvante 'Alhydroxiqum-II' para reforçar a resposta imune e fornecer uma imunidade mais duradoura. A tecnologia está sendo usada sob contrato de licenciamento com a empresa americana ViroVax LLC ¹⁵⁹ . |
|--|---|

| 8 | AnGes, Inc. | | | |
|---------------------------------------|---|-----------|-------|---------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | AnGes, Inc., Osaka University, Cytiva, Brickell Biotech | | | |
| País | Japão | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | AG0301-Covid19 | | | |
| Plataforma tecnológica | Ácido Nucléico (DNA) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04463472 | Fase I/II | Japão | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | Trata-se de um estudo de fase I/II, de centro único, registrado sob o código NCT04463472, não randomizado, aberto e não controlado para avaliar a segurança e imunogenicidade em 30 voluntários com a administração de duas doses por via intramuscular, com intervalo de duas semanas, nos dois grupos de dose (1mg - baixa dose/ 2mg – alta dose) de AG0301-Covid19. Em cada grupo de dose (de baixa e alta) serão incluídos 15 voluntários com 20 a 65 anos. O estudo está sendo realizado no Japão e iniciou em 29/06/2020. | | | |
| Publicações até o momento | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| 9 | Zydus Cadila Cadila Healthcare Ltd. | | | |
|---------------------------------------|--|-----------|-------|-------------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Zydus Cadila Cadila Healthcare Ltd. | | | |
| País | Índia | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | Novel Corona Virus-2019-nCov; ZyCoV-D | | | |
| Plataforma tecnológica | Ácido Nucléico (DNA) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | CTRI 2020/07/026352 | Fase I/II | Índia | 2 a 3 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | Trata-se de estudo clínico de fase I/II, randomizado, adaptativo, registrado sob o número CTRI 2020/07/026352 para avaliar a segurança e imunogenicidade da vacina ZyCoV-D administrada por via intradérmica, com um esquema de três doses no grupo intervenção (D0, D28 e D56) e uma única dose no grupo placebo (D0) e com previsão de inclusão neste estudo de 1048 voluntários saudáveis, com idade entre 18 e 55 anos. O estudo está sendo realizado na Índia e iniciou em 13/07/2020. <u>Outras informações:</u> O desenvolvedor primário da vacina informou em 15/07/2020 que o recrutamento deste estudo foi iniciado neste dia. A candidata à vacina ZyCoV-D foi considerada segura, imunogênica e bem tolerada nos | | | |

| | |
|----------------------------------|--|
| | estudos de toxicidade pré-clínica, induzindo um alto nível de anticorpos neutralizantes em estudos em modelo animal ¹⁶⁰ . |
| Publicações até o momento | Informação não encontrada |
| Outras informações | Informação não encontrada |

| | | | | |
|---------------------------------------|---|-----------|-----|---------|
| 10 | <u>Kentucky BioProcessing, Inc.</u> | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Kentucky BioProcessing, Inc., British American Tobacco | | | |
| País | EUA | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | KBP-201 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em subunidade proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04473690 | Fase I/II | EUA | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | Trata-se de um estudo de grupo paralelo de fase I/II, cego, randomizado, controlado por placebo, registrado sob o número NCT04473690 para avaliar a segurança e imunogenicidade da vacina KBP-Covid-19 em 180 adultos de dois grupos de idade, parte A (18 a 49 anos) e parte B (50 a 70 anos), saudáveis, soronegativos e que poderão ser alocados no grupo de intervenção ou no grupo de placebo. Serão randomizados 90 participantes da parte A e 90 participantes da parte B que serão alocados primeiramente no grupo de baixa dose ou placebo e aqueles que estão no grupo intervenção de dose baixa seguirão para o grupo de dose alta, após a avaliação de segurança dos dados do grupo da dose baixa. Serão administradas as duas doses de KBP-Covid-19 por via intramuscular e com o intervalo de 22 dias. O estudo está sendo realizado nos EUA e o recrutamento está programado para iniciar em 14/11/2020. | | | |
| Publicações até o momento | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| | | | | |
|---------------------------------------|--|-----------|-----------|--------|
| 11 | <u>Arcturus Therapeutics</u> | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Arcturus Therapeutics /Duke-NUS Medical School (Singapore) | | | |
| País | Estados Unidos | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | ARCT-021 LUNAR-COV19 | | | |
| Plataforma tecnológica | Ácido Nucléico (RNA) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04480957 | Fase I/II | Singapura | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | Trata-se de um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, adaptativo, registrado sob o número NCT04480957, com escalonamento de dose que avalia a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade de ARCT-021, por via intramuscular, em 92 indivíduos adultos saudáveis. Estudo será realizado em duas partes; na fase I, os níveis crescentes de dose administradas no esquema de dose única em adultos mais jovens (21 a 55 anos) serão avaliados sequencialmente. | | | |

| | |
|----------------------------------|--|
| | Com base nos dados de segurança, imunogenicidade e resposta das células T observados nas coortes de escalonamento de dose, os regimes de dose serão selecionados para avaliação posterior na Fase II do estudo com até duas coortes de expansão de adultos com idade entre 21 e 55 anos, ainda em até duas coortes com idosos com idade entre 56 a 80 anos. Estudo realizado em Singapura e teve seu início em 04/08/2020. |
| Publicações até o momento | Informação não encontrada |
| Outras informações | Informação não encontrada |

| | | | | |
|---------------------------------------|--|-----------|--------|---------|
| 12 | Federal Budgetary Research Institution State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector" (FBRI SRC VB VECTOR) | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Federal Budgetary Research Institution State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector" (FBRI SRC VB VECTOR) | | | |
| País | Rússia | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | EpiVacCorona | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em subunidade proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04527575 | Fase I/II | Rússia | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | Trata-se de um estudo simples cego, controlado por placebo, randomizado que avalia a segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina EpiVacCorona em 100 voluntários com idade entre 18-60 anos (fase I-II). Os voluntários poderão ser alocados em um dos três grupos; grupo 1 composto por 14 voluntários e no grupo 2 com 43 voluntários, em ambos serão administradas duas doses EpiVacCorona, por via intramuscular, com um intervalo de 21 dias. O grupo 3 será o comparador placebo em que serão administradas duas doses de soro fisiológico por via intramuscular e será composto por 43 voluntários. O estudo de fase I é aberto e recrutará 14 homens e mulheres entre 18 e 30 anos de idade. O estudo de fase II é randomizado, cego e controlado por placebo, no qual se planeja recrutar 86 voluntários (entre homens e mulheres) com idade entre 18 e 60 anos. Ambos serão realizados na Rússia e iniciou em 27/07/2020. | | | |
| Publicações até o momento | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| | | | | |
|---------------------------------------|---------------------------|-----------|-------|-------------|
| 13 | <u>AnGes, Inc.</u> | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | AnGes, Inc. | | | |
| País | Japão | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | AG0302-Covid19 | | | |
| Plataforma tecnológica | Ácido Nucléico (DNA) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04527081 | Fase I/II | Japão | 2 a 3 doses |

| | |
|--------------------------------------|--|
| Detalhes dos ensaios clínicos | Trata-se de um estudo de fase I / II, de centro único, registrado sob o número NCT04527081, randomizado, aberto e não controlado para avaliar a segurança e a imunogenicidade em 30 voluntários com a administração de um tipo de dose (2mg), por via intramuscular, de AG0302-Covid19 em adultos saudáveis com 20 a 65 anos em três tipos de grupos: o grupo A será composto por 10 voluntários com a administração de duas doses com intervalo de duas semanas, o grupo B será composto por 10 voluntários com a administração de duas doses com intervalo de quatro semanas e grupo C será composto por 10 voluntários com a administração de duas três doses com intervalo de quatro semanas entre as doses. O estudo está sendo realizado no Japão e iniciou em 31/08/2020. |
| Publicações até o momento | Informação não encontrada |
| Outras informações | Informação não encontrada |

| 14 | <u>Instituto Finlay de Vacunas</u> | | | |
|---------------------------------------|---|-----------|------|---------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Instituto Finlay de Vacunas | | | |
| País | Cuba | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | FINLAY-FR-1, Soberana 01 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em subunidade proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | RPCEC0000033 | Fase I/II | Cuba | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | Trata-se de ensaio clínico randomizado de fase I/II, registrado sob o número RPCEC00000332, cego, com o objetivo de avaliar a segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina candidata FINLAY-FR-1 contra Sars-CoV-2, administrada por via intramuscular em duas doses em 676 voluntários saudáveis com idade entre 19 e 80 anos. Estudo será realizado em Cuba e estima recrutar 676 voluntários saudáveis. <u>Outras informações:</u> Em 26/08/2020, o Instituto Finlay informou que o recrutamento dos 40 participantes do ensaio de Fase I estava concluído e que os participantes passavam bem após 48 horas da administração ¹⁶¹ . | | | |
| Publicações até o momento | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| 15 | <u>Serum Institute of India Pvt Ltd</u> | | | |
|---------------------------------------|---|-----------|-----------|---------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Serum Institute of India Pvt Ltd, Accelagen Pty Ltd, SpyBiotech | | | |
| País | Índia | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | RBD Sars-CoV-2 HBsAg VLP vaccine | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina de partículas semelhantes a vírus (VLP) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | ANZCTR 12620000817943p | Fase I/II | Austrália | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo de fase I/II (ANZCTR 12620000817943p) refere-se a um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, para avaliar segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina, administrada | | | |

| | |
|----------------------------------|---|
| | por via intramuscular em regime de 2 doses (0 e 28 dias), em adultos saudáveis entre 18 e 79 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 22/08/2020 e estima incluir 280 participantes na Austrália. |
| Publicações até o momento | Informação não encontrada |
| Outras informações | Informação não encontrada |

| 16 | CureVac AG | | | |
|---------------------------------------|---|---------|--------------------|-------------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | CureVac AG | | | |
| País | Alemanha | | | |
| Nome da vacina | CVnCoV | | | |
| Plataforma tecnológica | Ácido Nucléico (RNA) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04515147 | Fase II | Peru e Panamá | 1 e 2 doses |
| | PER-054-20 | | | |
| | NCT04449276 | Fase I | Bélgica e Alemanha | 1 e 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | <p>O estudo de fase II, registrado sob os números NCT04515147 e PER-054-20, refere-se a um ensaio para confirmação de dose, controlado, parcialmente cego para o observador, para avaliar segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina, administrada por via intramuscular em 1 ou 2 doses (0 e 28 dias), em adultos saudáveis acima de 18 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 28/09/2020 e estima incluir 691 participantes no Panamá e no Peru.</p> <p>O estudo de fase I (NCT04449276) refere-se a um ensaio para determinação de dose, parcialmente cego, controlado por placebo, para avaliar segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina, administrada por via intramuscular, em esquema de 1 e 2 doses, em adultos com idade entre 18 e 60 anos. O recrutamento iniciou em 18/06/2020 e estima incluir 284 participantes na Bélgica e na Alemanha.</p> <p>Outras informações: Em 20/07/2020, a empresa anuncia parceria com a GSK para desenvolvimento de vacinas e anticorpos monoclonais. A CureVac será responsável pelo desenvolvimento pré-clínico e clínico por meio dos ensaios da Fase I desses projetos, após os quais a GSK será responsável pelo desenvolvimento e comercialização¹⁶².</p> | | | |
| Publicações até o momento | Em 23/10/2020, foi disponibilizado em formato de <i>preprint</i> ¹⁶³ um manuscrito com resultados do estudo pré-clínico cujos dados descreveram a imunogenicidade e eficácia protetora de CVnCoV em camundongos e <i>hamsters</i> . Esta vacina foi projetada para expressão máxima de proteínas e ativação imunológica balanceada. O CVnCoV é composto de nanopartículas de lipídios (LNP) não modificadas quimicamente e a sequência de mRNA produzida por engenharia genética codifica a proteína S de comprimento total com duas mutações de prolina (S-2P). Dentre os resultados, obteve-se a indução de uma resposta imune balanceada após a injeção de CVnCoV que não exibiu uma tendência para IFN γ ou IL4, IL-5 e IL-13, indicativos de uma resposta TH1 e TH2, respectivamente e baixos níveis de citocinas pró-inflamatórias (IL-06 e IF α). A fim de determinar o impacto da | | | |

| | |
|---------------------------|--|
| | <p>imunização, foram administradas duas doses nos dias d0/d28, d7/d28, d14/d28 ou d21/d28. As doses foram de 0,25 µg, 1 µg ou 4 µg. Portanto como resultados, demonstrou-se a produção de uma forte resposta imune com altos títulos de anticorpos neutralizantes em camundongos e hamsters, bem como uma robusta resposta celular de T CD4+ e T CD8+. De acordo com os autores, um ponto de suma importância foi a proteção pulmonar de hamsters quando desafiados com Sars-CoV-2. Além disso, foi avaliado o agravamento da doença pela administração da vacina e não foi encontrada nenhuma evidência quanto o aumento da replicação viral ou inflamação exacerbada, bem como nenhum dano causado pelo vírus em órgãos alvos avaliados. Os autores concluem que a partir dos dados apresentados, a candidata à vacina CVnCoV demonstra fortes evidências de um perfil de segurança favorável e de ação contra Sars-CoV-2.</p> |
| Outras informações | <p>Em 04/09/2020, o Ministério Federal Alemão de Educação e Pesquisa (BMBF) informa que irá repassar à empresa, 252 milhões de euros para apoiar o desenvolvimento de sua vacina candidata Covid-19¹⁶⁴. <u>Participação em iniciativa global de acesso:</u> Esta vacina faz parte do portfólio da iniciativa COVAX Facility.</p> |

| 17 | <u>Research Institute for Biological Safety Problems</u> | | | |
|---------------------------------------|--|-----------|-------------|-------------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Research Institute for Biological Safety Problems, National Scientific Center for Phthisiopulmonology of the Republic of Kazakhstan | | | |
| País | Cazaquistão | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | QAZCovid-IN®-Covid-19 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vírus Inativado (vacina inativada) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04530357 | Fase I/II | Cazaquistão | 1 e 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo de fase I/II, registrado sob o código NCT04530357, caracteriza-se, em sua fase II, como um ensaio clínico randomizado, aberto, para avaliar segurança e imunogenicidade da vacina, administrada por via intramuscular, em esquema de 1 ou 2 doses (0 e 21 dias), em pessoas com idade acima de 18 anos. A fase I refere-se a um ensaio clínico randomizado, cego, controlado por placebo, para avaliar segurança, aceitabilidade e imunogenicidade da vacina, administrada por via intramuscular, em esquema de 2 doses, com intervalo de 21 dias entre as doses, em pessoas com idade entre 18 e 50 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 19/09/2020 e estima incluir 244 participantes no Cazaquistão. | | | |
| Publicações até o momento | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Um laboratório em Almaty concluiu os testes pré-clínicos da vacina chamada QazCovid-in, que demonstrou ser segura para testes adicionais em humanos ¹⁴³ . | | | |

| | | | | |
|---------------------------------------|---|-----------|----------------|-------------|
| 18 | <u>Sanofi Pasteur</u> | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Sanofi Pasteur, GlaxoSmithKline (GSK), Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA) | | | |
| País | França | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | Informação não encontrada | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em subunidade proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04537208 | Fase I/II | Estados Unidos | 1 e 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo de fase I/II (NCT04537208) refere-se a um ensaio clínico randomizado, quadruplo-cego, controlado por placebo, para avaliar imunogenicidade e segurança da vacina, administrada por via intramuscular, em esquema de 1 e 2 doses (0 e 21 dias), em adultos maiores de 18 anos. O recrutamento iniciado em 03/09/2020 está em andamento e estima incluir 440 participantes nos Estados Unidos. | | | |
| Publicações até o momento | Em 14/10/2020, foi disponibilizado em formato <i>preprint</i> ¹⁶⁵ um manuscrito com os resultados de um estudo pré-clínico realizado com modelo animal de camundongos e de primatas não humanos. Os inúmeros construtos de mRNA que expressam várias conformações estruturais da proteína S, incluindo tipo selvagem (WT), um pré-fusão mutante estabilizado (2P), um mutante do local de clivagem da furina (GSAS) e uma forma mutante dupla (2P / GSAS), foram testadas em um modelo animal pré-clínico quanto à sua capacidade de induzir anticorpos neutralizantes (nAbs). O candidato principal 2P / GSAS foi avaliado em estudos de variação de dose em camundongos e macacos <i>Cynomolgus</i> . A formulação da vacina 2P / GSAS foi a selecionada e designada MRT5500, que eliciou anticorpos neutralizantes (nAbs) potentes que foram mensurados em dois tipos de ensaios de neutralização. Em camundongos, quatro diferentes concentrações de doses foram avaliadas; 0 µg, 2 µg, 1 µg, 5 µg e 10 µg por dose, usando um esquema de vacinação de duas doses, administradas com três semanas de intervalo. A candidata MRT5500 induziu concentrações de anticorpos de ligação dependentes de dose e anticorpos neutralizantes específicos para a proteína <i>spike</i> do Sars-CoV-2. Ocorreu 100% de soroconversão observada em todas as concentrações de dose após administração de uma única dose, e um novo aumento nos títulos foi observado após uma segunda administração de dose. Títulos de anticorpos neutralizantes foram observados em todas as concentrações de dose após receber o regime de administração de duas doses. Nos grupos de dose mais alta (5 µg e 10 µg), os títulos foram detectados após uma administração de MRT5500 e foram mais pronunciados após a segunda administração. Em primatas não humanos (NHPs), três concentrações de dose foram avaliadas; 15 µg, 45 µg e 135 µg por dose, usando um esquema de vacinação de duas administrações, com três semanas de intervalo. A potência do MRT5500 foi avaliada por dois tipos de ensaios de neutralização: neutralização de pseudovírus e micro-neutralização. Após a primeira administração, a maioria dos NHPs desenvolveu anticorpos neutralizantes reativos à proteína <i>spike</i> do Sars-CoV-2 e esses títulos de | | | |

| | |
|---------------------------|--|
| | <p>anticorpos foram ainda maiores após a segunda administração com 100% dos NHPs, atingindo concentrações significativamente mais elevadas que as concentrações de soros convalescentes humanos no dia 35. Além disso, foi demonstrado que camundongos imunizados com MRT5500 e primatas não humanos exibiram uma resposta de células T polarizada por Th1 contra Sars-CoV-2. Um dos principais achados deste estudo é o potencial da candidata à vacina MRT5500 em induzir anticorpos neutralizantes contra o Sars-CoV-2. Portanto, os dados apresentados posicionam MRT5500 como uma candidata à vacina viável para a fase clínica de desenvolvimento.</p> |
| Outras informações | <p>O governo americano pagará à Sanofi e à GSK até US \$ 2,1 bilhões para acelerar o desenvolvimento clínico e a fabricação de sua candidata à vacina. A Sanofi espera iniciar o estudo fase III até o final de 2020. Paralelamente, a Sanofi e a GSK estão direcionando a atenção na produção do antígeno e adjuvante com estimativa de produzir 1 bilhão de doses por ano¹⁶⁶.</p> <p>Em 18/09/2020, a Sanofi e a GSK finalizam acordo de compra antecipada com a Comissão Europeia (CE) para o fornecimento de até 300 milhões de doses da vacina Covid-19, quando aprovada pelos órgãos regulatórios competentes. A UE fornecerá financiamento inicial para apoiar o aumento das capacidades de fabricação da Sanofi e GSK em solo europeu. O antígeno e as doses finais da vacina serão fabricados em países europeus, alavancando as unidades industriais da Sanofi e GSK na Bélgica, Itália, Alemanha e França¹⁶⁷.</p> <p>Em 22/09/2020, a Sanofi e a GSK assinam acordo com o Governo do Canadá para o fornecimento de até 72 milhões de doses da vacina Covid-19 com adjuvante, a partir de 2021¹⁶⁸.</p> <p><u>Participação em iniciativa global de fomento:</u> Esta é uma das vacinas contempladas pelo “Operation Warp Speed” (OWS).</p> |

| 19 | <u>Merck Sharp & Dohme Corp</u> | | | |
|---------------------------------------|--|-----------|-----------------------------------|-------------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Merck Sharp & Dohme Corp, Batavia Biosciences, IAVI | | | |
| País | Estados Unidos | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | V-591 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em vetor viral replicante | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I/II | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04498247 | Fase I/II | Estados Unidos, Áustria e Bélgica | 1 e 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo de fase I/II (NCT04498247) refere-se a um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina, administrada por via intramuscular, em esquema de 1 e 2 doses (0, 56 ou 168 dias), em adultos maiores de 18 anos. O recrutamento iniciado em 27/08/2020 está em andamento e estima incluir 260 participantes nos Estados Unidos, Áustria e Bélgica. | | | |
| Publicações até o momento | Informação não encontrada | | | |

| | |
|---------------------------|---|
| Outras informações | Participação em iniciativa global de fomento: Esta é uma das vacinas contempladas pelo “ <i>Operation Warp Speed</i> ”(OWS). |
|---------------------------|---|

Vacinas em estágio de desenvolvimento clínico – fase I

| 1 | <u>Imperial College London</u> | | | |
|---------------------------------------|--|--------|-------------|--------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Imperial College London, VacEquity Global Health (VGH) | | | |
| País | Reino Unido | | | |
| Nome da vacina | saRNA/COVAC-1 | | | |
| Plataforma tecnológica | Ácido Nucléico (RNA) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | ISRCTN17072692 EudraCT2020-001646-20 | Fase I | Reino Unido | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I, registrados sob os códigos ISRCTN17072692/ EudraCT2020-001646-20, referem-se a ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, para avaliar a segurança da vacina candidata COVAC-1, em 320 voluntários saudáveis, com idades entre 18 e 45 (para aumento e avaliação da dose) e 18-75 anos (para avaliação de segurança expandida), no Reino Unido. O recrutamento foi iniciado em 16/06/2020 e está em andamento. | | | |
| Publicações até o momento | Em 09/07/2020 foi publicado um artigo, no periódico ¹⁶⁹ <i>Nature</i> , com os resultados de um estudo pré-clínico de uma candidata à vacina com um RNA auto amplificador, que codifica a proteína <i>spike</i> Sars-CoV-2 encapsulada dentro de uma nanopartícula lipídica (LNP) como vacina. Estudos anteriores com MERS e SARS elucidaram a necessidade de estabilizar proteínas <i>spike</i> do coronavírus em sua conformação pré-fusão, a fim de servir como imunógeno da vacina. Derivado de um genoma de alfavírus, o RNA auto amplificador (saRNA) codifica a replicase alfaviral e um gene de interesse (GOI), que permite a replicação do RNA quando no citoplasma. O saRNA encapsulado em nanopartículas lipídicas (LNP) é uma plataforma altamente relevante para a produção de vacinas no contexto de uma pandemia global, pois é possível codificar qualquer antígeno de interesse e requer uma dose mínima em comparação ao RNA mensageiro (mRNA). O primeiro RNA terapêutico, formulado no LNP, foi aprovado em 2018 e estabeleceu o precedente para a segurança clínica do RNA formulado pelo LNP. Neste estudo, comparou-se a imunogenicidade do saRNA que codifica a proteína <i>spike</i> do Sars-CoV-2 estabilizada com pré-fusão encapsulada em LNP em camundongos em fase pré-clínica à resposta imune gerada por uma infecção natural em pacientes com Covid-19 recuperados. Foram caracterizadas ambas as respostas: humoral e celular, bem como a capacidade de neutralização de um vírus pseudotipado e do tipo selvagem Sars-CoV-2. Sobre os resultados na produção de anticorpos Th-1 contra Sars-CoV-2: todos os camundongos vacinados com saRNA LNP, mesmo o grupo de 0,01 µg, apresentaram maiores quantidades de IgG específica para Sars-CoV-2 em comparação com os pacientes que se recuperaram da Covid-19. É importante ressaltar que as imunizações de pDNA e saRNA LNP induziram uma resposta | | | |

| | |
|---------------------------|---|
| | <p>influenciada por Th1 em camundongos. Sobre os resultados na produção de anticorpos neutralizantes de pseudo e o tipo selvagem de Sars-CoV-2: tanto os camundongos quanto os pacientes têm correlações positivas entre o nível de anticorpos e a neutralização viral, com $R^2 = 0,88$ e $0,87$ e $p < 0,0001$ e $= 0,0007$ (regressão linear), respectivamente, indicando que altos títulos de anticorpos permitem uma neutralização viral mais eficiente. Nenhum aprimoramento dependente de anticorpo (ADE) foi observado. Respostas celulares e de citocinas ao saRNA LNP Sars-CoV-2: observou-se altas respostas celulares, como caracterizado pela produção de IFN-γ, após re-estimulação com peptídeos Sars-CoV-2. Desta forma, os dados fornecem informações sobre o desenho da vacina e a avaliação da imunogenicidade para permitir uma rápida tradução para a fase clínica.</p> |
| Outras informações | <p>Estabelecido apoio da <i>Morningside Ventures</i>, a <i>VacEquity Global Health</i> (VGH) é uma iniciativa que dispensará <i>royalties</i> e cobrará apenas o preço de custo da vacina candidata do <i>Imperial College</i> no Reino Unido e em países de baixa renda, a fim de acelerar a distribuição global e apoiar novas pesquisas¹⁷⁰.</p> |

| | | | | |
|---------------------------------------|---|--------|-------------|--------|
| 2 | Symvivo Corporation | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Symvivo Corporation, Nucleus Networks | | | |
| País | Canadá | | | |
| Nome da vacina | bacTRL-Spike | | | |
| Plataforma tecnológica | Ácido Nucléico (DNA) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04334980 | Fase I | - Austrália | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I, registrado sob o código NCT04334980, refere-se a ensaio clínico randomizado, cego para o observador e controlado por placebo, para avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina candidata bacTRL-Spike, administrada por via oral, em 12 voluntários saudáveis, com 18 anos ou mais de idade, na Austrália. O estudo iniciou em 10/2020 e o recrutamento está em andamento. | | | |
| Publicações até o momento | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Em 20/10/2020, a empresa anuncia que está recebendo serviços de consultoria e financiamento no valor de até US\$ 2,8 milhões do governo canadense, por meio do Programa de Assistência à Pesquisa Industrial do <i>National Research Council</i> (NRC IRAP) para apoiar o avanço clínico da bacTRL- Spike™, a vacina de DNA oral, estável à temperatura ambiente, da empresa ¹⁷¹ . | | | |

| | | |
|--------------------------------------|--|--|
| 3 | <u>Academy of Military Medicine Academy of Military Science of the Chinese People's Liberation Army (PLA)</u> | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Academy of Military Medicine, Academy of Military Science of the Chinese People's Liberation Army (PLA), Walvax Biotechnology, Suzhou Abogen Biosciences | |
| País | China | |

| | | | | |
|---------------------------------------|--|--------|-------|--------|
| Nome da vacina | ARCoV | | | |
| Plataforma tecnológica | Ácido Nucléico (RNA) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | ChiCTR2000034112 | Fase I | China | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I (ChiCTR2000034112), refere-se a ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, para avaliar segurança, tolerabilidade e imunogenicidade, com escalonamento de doses, da vacina candidata ARCoV, em 56 voluntários saudáveis, com idade entre 18 e 80 anos, na China. O estudo foi previsto para iniciar em 25/06/2020, mas o recrutamento ainda não foi iniciado. | | | |
| Publicações até o momento | <p>Em 23/07/2020, foi publicado um artigo, no periódico <i>Cell</i>¹⁷², com os resultados de um ensaio pré-clínico, <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>, do desenvolvimento de um mRNA encapsulado em nanopartículas lipídicas (mRNA-LNP) que codifica o domínio de ligação ao receptor (RBD) do Sars-CoV-2 como um candidato à vacina, a qual recebeu o nome de ARCoV. A proteína RBD, expressa a partir do mRNA, reteve alta afinidade para ECA2 humana recombinante e inibiu funcionalmente a entrada de um pseudovírus que expressa a proteína Sars-CoV-2 S em células Huh7. Em seguida, os autores avaliaram a capacidade de entrega <i>in vivo</i> da ARCoV em camundongos. Os resultados do ensaio indicaram que a expressão do RBD Sars-CoV-2 foi detectada em amostras de músculo de camundongos inoculados com ARCoV, que estavam, principalmente, com monócitos positivos para CD11b, bem como macrófagos positivos para CD163 e células dendríticas positivas para CD103. Como esperado, nenhuma expressão de RBD foi observada no tecido muscular de camundongos tratados com placebo-LNP. Ademais, a expressão do RBD Sars-CoV-2 foi abundante no fígado dos camundongos imunizados. Os resultados também mostraram que uma única imunização com ARCoV (2 e 30 ug) induziu a produção de anticorpos IgG específicos para RBD Sars-CoV-2. Notavelmente, uma segunda imunização com 2 ou 10 ug de ARCoV resultou na rápida elevação da IgG e anticorpos neutralizantes em camundongos, enquanto nenhum IgG específico para Sars-CoV-2 e anticorpos neutralizantes foram detectados no soro de camundongos vacinados com LNPs vazios. Como esperado, os soros de todos os camundongos vacinados mostraram uma capacidade neutralizante semelhante contra três cepas epidêmicas de Sars-CoV-2. Além disso, todos os camundongos vacinados com 30 mg de ARCoV mostraram níveis reduzidos de RNAs virais nos pulmões e nenhum RNA viral detectável na traqueia. Em seguida, a imunogenicidade da vacina foi avaliada em macacos cynomolgus (macaca <i>fascicularis</i>). Dois grupos (n = 10/grupo) foram imunizados com 100 ou 1.000 ug de ARCoV via i.m. e reforçada com a mesma dose 14 dias após a imunização inicial. O mesmo número de macacos (n = 10) foi vacinado com PBS (tampão) como placebo. Os anticorpos IgG específicos para Sars-CoV-2 foram prontamente induzidos no dia 14 após a imunização inicial, e a imunização de reforço resultou em um aumento notável nos títulos de IgG. Além disso, os resultados mostraram que as respostas de células T específicas para RBD Sars-CoV-2 foram estimuladas em monócitos do sangue periférico dos macacos vacinados. Os investigadores demonstraram que a formulação de mRNA-LNP é estável a 4 °C e 25 °C por pelo menos 7 dias.</p> | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| 4 | Medicago Inc. | | | |
|---------------------------------------|---|--------|--------|---------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Medicago Inc. | | | |
| País | Canadá | | | |
| Nome da vacina | Informação não encontrada | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina de partículas semelhantes a vírus (VLP) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04450004 | Fase I | Canadá | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I (NCT04450004), refere-se a ensaio clínico randomizado, parcialmente cego, com variação de dose, para avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade de vacina candidata, administrada por via intramuscular, em 180 voluntários saudáveis, com idade entre 18 e 55 anos, no Canadá. O estudo ainda não iniciou o recrutamento, que estava previsto para julho de 2020. | | | |
| Publicações até o momento | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | A capacidade de produção informada pela empresa é de 100 milhões de doses até 2021 e cerca de 1 bilhão de doses até 2023 ¹⁷³ . Em 23/10/2020, a empresa anuncia acordo para fornecer ao Governo do Canadá até 76 milhões de doses de sua vacina, após a aprovação pela agência governamental <i>Health Canada</i> . A Medicago receberá ainda do governo canadense, US\$ 173 milhões para sua pesquisa de desenvolvimento de vacinas e para a construção de uma fábrica na cidade de Quebec ¹⁷⁴ . | | | |

| 5 | Clover Biopharmaceuticals AUS Pty Ltd | | | |
|---------------------------------------|--|--------|-----------|---------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Clover Biopharmaceuticals AUS Pty Ltd , GlaxoSmithKline (GSK), Dynavax, Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI) | | | |
| País | China | | | |
| Nome da vacina | SCB-2019 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em subunidade proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04405908 | Fase I | Austrália | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I, registrado sob o código NCT04405908, refere-se a ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina candidata SCB-2019 em níveis de dose múltipla, administrada por via intramuscular, em 150 voluntários saudáveis, com idade entre 18 e 75 anos, na Austrália. O estudo foi iniciado em 19/06/2020 e o recrutamento está em andamento. | | | |
| Publicações até o momento | Em 24/09/2020, foi disponibilizado, em formato de <i>preprint</i> ¹⁷⁵ , um manuscrito com resultados preliminares de um estudo pré-clínico que demonstrou que a vacina induziu imunidade protetora em primatas não-humanos. A imunização da vacina com AS03 (emulsão de óleo em água) ou CpG 1018 (agonista de TLR9) mais adjuvantes, administrada em duas doses (dias 0 e 21), induziu altos níveis de anticorpos | | | |

| | |
|---------------------------|--|
| | neutralizantes e respostas imunes celulares influenciadas por Th1 em modelos animais (ratos e macacos <i>rhesus</i>). Além disso, macacos <i>rhesus</i> imunizados com a vacina foram protegidos do desafio de Sars-CoV-2 em comparação com os controles, com base em observações clínicas e redução das cargas virais nos pulmões. Os autores concluem que a vacina e sua formulação com S-trimer pode ser um importante recurso para produção rápida e em escala de uma vacina segura e eficaz contra o Sars-CoV-2 e outros futuros vírus de RNA. |
| Outras informações | <u>Participação em iniciativa global de acesso:</u> Esta vacina faz parte do portfólio da iniciativa COVAX Facility. |

| 6 | <u>The University of Queensland</u> | | | |
|---------------------------------------|--|--------|-----------|---------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | The University of Queensland, GlaxoSmithKline (GSK), Dynavax, CSL, Seqirus, Syneos Health, Coalition of Epidemic Preparedness Innovations (CEPI) | | | |
| País | Austrália | | | |
| Nome da vacina | Sars-CoV-2-Sclamp | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em subunidade proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04495933 ACTRN12620000674932p ISRCTN 51232965 | Fase I | Austrália | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I, registrado sob os códigos NCT04495933/ACTRN12620000674932p/ ISRCTN 51232965, referem-se a ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de escalonamento de dosagem, para avaliar a segurança e a imunogenicidade da vacina candidata Sars-CoV-2-Sclamp, administrada por via intramuscular, em 216 voluntários saudáveis, com 18 anos ou mais de idade, na Austrália. O estudo iniciou em 13/07/2020 e o recrutamento está em andamento. | | | |
| Publicações até o momento | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Em 06/09/2020 foi assinado um acordo entre CSL (Indústria farmacêutica australiana) e o governo australiano para fornecer 51 milhões de doses da vacina da Universidade de Queensland para a Austrália, com primeiras doses programadas para liberação em meados de 2021 ⁷⁴ . <u>Participação em iniciativa global de acesso:</u> Esta vacina faz parte do portfólio da iniciativa COVAX Facility. | | | |

| 7 | <u>Vaxine Pty Ltd</u> |
|--------------------------------------|--|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Vaxine Pty Ltd, Flinders University , Medytox, National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) |
| País | Austrália |
| Nome da(s) vacina(s) | COVAX-19 |

| | | | | |
|---------------------------------------|--|--------|-----------|--------|
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em subunidade proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04453852 | Fase I | Austrália | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I, registrado sob o código NCT04453852, refere-se a ensaio clínico randomizado e controlado, para avaliar a segurança e a imunogenicidade da vacina candidata COVAX-19, 40 em voluntários saudáveis, com idade entre 18 e 65 anos, na Austrália. O estudo foi iniciado em 30/06/2020 e o recrutamento está em andamento. Em 02/07/2020, iniciou-se a fase I com 40 participantes da África do Sul. | | | |
| Publicações até o momento | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Em 01/07/2020, a <i>Sypharma</i> firma parceria com a Vaxine para fabricação da vacina ¹⁷⁶ . | | | |

| | | | | |
|---------------------------------------|--|--------|--------|--------|
| 8 | <u>Medigen Vaccine Biologics Corp.</u> | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Medigen Vaccine Biologics Corp., Dynavax, National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) | | | |
| País | Taiwan | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | MVC-COV1901 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em subunidade proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04487210 | Fase I | Taiwan | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I, registrado sob o código NCT04487210, refere-se a ensaio clínico prospectivo, aberto, para avaliar a segurança e imunogenicidade da vacina candidata MVC-COV1901, em 45 voluntários saudáveis, com idade entre 20 e 50 anos, em Taiwan. O estudo foi previsto para iniciar em 07/10/2020 e o recrutamento está em andamento. | | | |
| Publicações até o momento | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| | | | | |
|---------------------------------------|--|--------|------------------|---------|
| 9 | <u>Institute Pasteur</u> | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Institute Pasteur, Themis BIO Merck Sharp & Dohme Corp, University of Pittsburg Center for Vaccine Research | | | |
| País | França | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | TMV-083 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em vetor viral replicante | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04497298 | Fase I | França / Bélgica | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I, registrado sob o código NCT04497298, refere-se a ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, para avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina candidata TMV-083, administrada por via intramuscular, em 90 voluntários saudáveis, com idade entre 18 e 55 anos, na França e Bélgica. O estudo foi | | | |

| | |
|----------------------------------|--|
| | previsto para iniciar em 10/08/2020 e o recrutamento está em andamento. |
| Publicações até o momento | Informação não encontrada |
| Outras informações | <u>Participação em iniciativas global de acesso:</u> Esta vacina faz parte do portfólio da iniciativa COVAX Facility. |

| | | | | |
|---------------------------------------|---|--------|--------|--------|
| 10 | <u>Adimmune Corporation</u> | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Adimmune Corporation | | | |
| País | Taiwan | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | AdimrSC-2f | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em subunidade proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04522089 | Fase I | Taiwan | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I, registrado sob o código NCT04522089, refere-se a ensaio clínico randomizado, aberto, para avaliar a segurança e a imunogenicidade da vacina candidata AdimrSC-2f, em 70 voluntários saudáveis, com idade entre 20 e 60 anos, em Taiwan. O estudo foi previsto para iniciar em 24/08/2020 e o recrutamento está em andamento. | | | |
| Publicações até o momento | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| | | | | |
|---------------------------------------|--|--------|--------|--------|
| 11 | <u>Reithera Srl.</u> | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | ReiThera Srl., LeucoCare AG., Belgian Univercells S.A | | | |
| País | Itália | | | |
| Nome da(s) vacina(s) | GRAd-COV2 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em vetor viral não replicante | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04528641 EudraCT 2020-002835-31 | Fase I | Itália | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I, registrado sob os códigos NCT04528641/EudraCT2020-002835-31, referem-se a ensaio clínico aberto, com escalonamento de dose para avaliar a segurança e a imunogenicidade da vacina candidata GRAd-COV2, administrada por via intramuscular, em 90 voluntários saudáveis, com idade entre 18 e 55 anos e 65 a 85 anos, na Itália O estudo foi previsto para iniciar em 10/08/2020 e o recrutamento está em andamento. | | | |
| Publicações até o momento | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Em abril de 2020, as empresas ReiThera Srl. (Roma), Leukocare AG (Munique) e a Univercells S.A. (Bruxelas), anunciam uma colaboração estratégica para o desenvolvimento e fabricação em grande escala de uma nova vacina baseada em vetor adenovírus contra a Covid-19. Paralelamente ao desenvolvimento clínico, o consórcio começará a fabricar e armazenar a vacina. Utilizando esses processos em escala | | | |

| | |
|--|---|
| | piloto, espera-se que, aproximadamente, 6 milhões de doses da vacina estejam disponíveis no início de 2021 ¹⁷⁷ . |
|--|---|

| 12 | West China Hospital of Sichuan University | | | |
|---------------------------------------|---|--------|-------|--------------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | West China Hospital of Sichuan University, Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention (CDC), Zhejiang University | | | |
| País | China | | | |
| Nome da vacina | Sf9 Cell | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em subunidade proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04530656 | Fase I | China | 2 ou 3 doses |
| | ChiCTR2000037518 | Fase I | China | 2 ou 3 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo clínico fase II, registrado sob os códigos NCT04530656 e CTR2000037518, refere-se a ensaio randomizado, cego, com o objetivo de avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina candidata Sf9 Cell, em 168 voluntários saudáveis, com 18 anos ou mais de idade, na China. com início previsto para 28/08/2020, mas o recrutamento ainda não foi iniciado. | | | |
| Publicações até o momento | Em 29/07/2020, foi publicado um artigo, no periódico <i>Nature</i> ¹⁷⁸ , com os resultados de um ensaio pré-clínico de uma vacina recombinante, que compreende os resíduos 319-545 S-RBD (domínio de ligação presente na proteína S) que são capazes de induzir uma forte resposta de anticorpo funcional em camundongos, coelhos e primatas não humanos (macaca <i>mulatta</i>) quando imunizados em 7 ou em 14 dias após uma dose única injeção. Nos soros dos animais imunizados foi possível observar que houve um bloqueio na ligação de RBD ao receptor de angiotensina 2, que está expresso na superfície celular, impedindo a infecção pelo pseudovírus Sars-CoV-2 e Sars-CoV-2 vivo <i>in vitro</i> . É importante ressaltar que a vacinação também forneceu proteção em primatas não humanos contra o desafio de Sars-CoV-2 <i>in vivo</i> . Os anticorpos específicos para RBD elevados também foram encontrados no soro de pacientes com Covid-19. Várias vias imunológicas e linfócitos T CD4+ foram implicados na indução da resposta de anticorpos à vacina. Dentre outros achados deste estudo estão: que os anticorpos compartilharam epítomos de ligação comuns aos encontrados em pacientes infectados; que há uma forte atividade neutralizante viral associado a uma boa resposta humoral; que uma vacina com adjuvantes simples, como Alum, podem aumentar ainda mais a resposta imunológica; que mesmo em regime de dose única da vacina já é possível gerar um excelente nível de atividade de neutralização viral; que a vacina pode proteger não humanos primatas do desafio vivo de Sars-CoV-2. Essas descobertas destacam a importância do domínio S-RBD (domínio de ligação ao receptor) no desenho da vacina Sars-CoV-2 e fornece a justificativa para o desenvolvimento de uma vacina protetora, por meio da indução de anticorpos contra o domínio RBD. | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| 13 | COVAXX / United Biomedical Inc., Asia | | | |
|---------------------------------------|--|--------|--------|--------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | United Biomedical Inc., Asia, Covaxx COVAXX, Ministry of Health and Welfare Taiwan/University of Nebraska Medical Center (UNMC)/ Diagnósticos da América SA (DASA) | | | |
| País | Taiwan | | | |
| Nome da vacina | UB-612 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina de partículas semelhantes a vírus (VLP) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04545749 | Fase I | Taiwan | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I (NCT04545749), refere-se a ensaio clínico aberto, de escalonamento de dose para avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade de doses crescentes da vacina candidata UB-612 em 60 voluntários saudáveis, com idade entre 20 e 55 anos, em Taiwan, com início em 25/09/2020 e recrutamento em andamento. | | | |
| Publicações até o momento | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | A COVAXX estabeleceu uma plataforma de fabricação comprovada, de alto volume e baixo custo e pode continuar o escalonamento para expandir a capacidade produtiva. Após o licenciamento e aprovação de sua candidata à vacina, a empresa planeja ter 100 milhões de doses produzidas até o primeiro trimestre de 2021 ¹⁷⁹ . No Brasil, a Federação das Indústrias de Minas Gerais (Fiemg), o laboratório Diagnósticos da América (Dasa), o grupo de saúde Mafra, a MRV, a Localiza Hertz e o Banco Inter irão contribuir com R\$ 30 milhões para o desenvolvimento de estudo clínico para validar a vacina. Os estudos clínicos serão conduzidos no Brasil pelo laboratório Dasa. A previsão é que o protocolo do estudo seja submetido à Anvisa em dezembro de 2020 ¹⁸⁰ . | | | |

| 14 | Vaxart, Inc. | | | |
|---------------------------------------|--|--------|-----|---------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Vaxart, Inc., Emergent BioSolutions | | | |
| País | Estados Unidos | | | |
| Nome da vacina | VXA-CoV2-1 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em vetor viral não replicante | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04545749 | Fase I | EUA | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I (NCT04563702), refere-se a ensaio clínico aberto de variação de dose para determinar a segurança e imunogenicidade, para avaliar a segurança e imunogenicidade da vacina candidata VXA-CoV2-1, administrada por via oral, 48 voluntários saudáveis, com idade entre 18 a 54 anos, nos EUA. O estudo foi iniciado em 28/09/2020 e o recrutamento está em andamento. | | | |
| Publicações até o momento | Em 06/09/2020, foi disponibilizado, em formato de <i>preprint</i> ¹⁸¹ , um manuscrito com resultados preliminares de um estudo pré-clínico a partir de conhecimentos prévios sobre a tecnologia de vacina baseada em adenovírus e com via de administração oral, na qual induz tanto a | | | |

| | |
|---------------------------|--|
| | <p>imunidade na mucosa quanto a sistêmica em humanos. Neste estudo, foi investigada a imunogenicidade de quatro candidatas a vacinas de adenovírus, no qual elas podem expressar antígenos das sequências totais (rAd-S) ou parciais das proteínas <i>spike</i> e do nucleocapsídeo, em modelo animal de ratos. Foi demonstrado que, em comparação com a expressão do domínio S1 ou um antígeno da <i>spike</i> estabilizado, o antígeno da <i>spike</i> do tipo selvagem de comprimento total (rAd-S) induz anticorpos neutralizantes significativamente mais elevados periféricamente e nos pulmões, quando a vacina é administrada por via mucosa. Antígeno-específico de células T CD4+ e CD8+ foram induzidas por esta vacina candidata líder em doses baixas e altas. A variedade que é caracterizada pelo comprimento total do antígeno da proteína Spike (rAd-S) mais a construção de adenovírus de nucleocapsídeo foram priorizadas para desenvolvimento clínico.</p> |
| Outras informações | <p>Em 14/10/2020, a empresa comunica em <i>press release</i> que os resultados do estudo pré-clínico de sua candidata a vacina em hamsters demonstram que todos os hamsters que receberam duas doses orais da vacina, em um intervalo de quatro semanas, não apresentaram perda de peso sistêmica, em contraste com os animais não vacinados, um indicador de proteção contra a doença neste modelo animal¹⁸².</p> <p><u>Participação em iniciativa de fomento:</u> Esta é uma das vacinas contempladas pelo “<i>Operation Warp Speed</i>” (OWS) - A vacina da Vaxart recebeu financiamento para realizar os estudos preliminares em primatas por meio da OWS¹⁸³.</p> |

| 15 | Beijing Wantai Biological Pharmacy | | | |
|---------------------------------------|---|--------|-------|--------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Beijing Wantai Biological Pharmacy, Jiangsu Provincial Center For Disease Control and Prevention (CDC) | | | |
| País | China | | | |
| Nome da vacina | DeINS1-2019-nCoV-RBD-OPT1 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em vetor viral replicante | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | ChiCTR2000037782 | Fase I | China | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I (ChiCTR2000037782), refere-se a ensaio clínico randomizado, controlado por placebo para avaliar a segurança e imunogenicidade da vacina candidata DeINS1-2019-nCoV-RBD-OPT1, em 60 voluntários saudáveis, com idade entre 18 e menores de 60 anos, na China. O estudo foi previsto para iniciar em setembro de 2020, mas o recrutamento ainda não foi iniciado. | | | |
| Publicações até o momento | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| 16 | University Hospital Tuebingen | | | |
|---------------------------------------|---|--------|----------|--------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | University Hospital Tuebingen | | | |
| País | Alemanha | | | |
| Nome da vacina | IMP CoVac-1 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em subunidade proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04546841 | Fase I | Alemanha | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I (NCT04546841), refere-se a ensaio clínico para investigar a segurança e imunogenicidade da vacina candidata IMP CoVac-1, administrada por via subcutânea, em 36 voluntários sem infecção prévia ou atual por Sars-CoV-2, com idade acima de 18 anos, na Alemanha. O início do estudo foi previsto para setembro de 2020, mas o recrutamento não foi iniciado. | | | |
| Publicações até o momento | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| 17 | <u>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf</u> | | | |
|---------------------------------------|---|--------|----------|---------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, German Center for Infection Research, Philipps University, Marburg Medical Center, Ludwig-Maximilians, University of Munich | | | |
| País | Alemanha | | | |
| Nome da vacina | MVA-SARS-2-S | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em vetor viral não replicante | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04569383 | Fase I | Alemanha | 2 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I (NCT04569383), refere-se a ensaio clínico, para avaliar a segurança e tolerabilidade da vacina candidata MVA-SARS-2-S e caracterizar sua imunogenicidade, em 30 voluntários saudáveis, com idade entre 18 e 55 anos, na Alemanha. O estudo foi previsto para iniciar em outubro de 2020, mas o recrutamento ainda não foi iniciado. | | | |
| Publicações até o momento | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| 18 | <u>ImmunityBio, Inc.</u> | | | |
|---------------------------------------|---|---------|-----|---------|
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | ImmunityBio, Inc., NantKwest Cellular Therapies | | | |
| País | Estados Unidos | | | |
| Nome da vacina | hAd5-Covid-19 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em vetor viral não replicante | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase Ib | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04591717 | Fase Ib | EUA | 2 doses |

| | |
|--------------------------------------|--|
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I (NCT04591717), refere-se a ensaio clínico, para avaliar a segurança, reatogenicidade e imunogenicidade, com escalonamento de doses, da vacina candidata hAd5-S-Fusion + N-ETSD, em 35 voluntários saudáveis, com idade entre 18 e 55 anos, nos EUA. O estudo foi iniciado em 19/10/2020 e o recrutamento está em andamento. |
| Publicações até o momento | Informação não encontrada |
| Outras informações | Em um acordo anunciado em 24/08/2020, a ImmunityBio, Inc. e sua afiliada NantKwest, Inc. Informam que irão compartilhar igualmente os custos de desenvolvimento, fabricação, marketing e comercialização da vacina candidata ¹⁸⁴ . <u>Participação em iniciativa de fomento:</u> Esta é uma das vacinas contempladas pelo “Operation Warp Speed” (OWS). |

| | | | | |
|---------------------------------------|--|--------|-----|--------|
| 19 | <u>Merck Sharp & Dohme Corp</u> | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Merck Sharp & Dohme Corp | | | |
| País | Estados Unidos | | | |
| Nome da vacina | V590 | | | |
| Plataforma tecnológica | Vacina baseada em vetor viral replicante | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04569786 | Fase I | EUA | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I (NCT04569786), refere-se a ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a segurança e imunogenicidade de V590, em 252 voluntários saudáveis, com 18 anos ou mais de idade, nos EUA. O estudo foi previsto para iniciar em 02/11/2020, mas o recrutamento ainda não foi iniciado. | | | |
| Publicações até o momento | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| | | | | |
|--------------------------------------|---|--------|--------|--------|
| 20 | <u>Entos Pharmaceuticals</u> | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Entos Pharmaceuticals, Cytiva, Canadian Institutes of Health Research (CIHR) | | | |
| País | Canadá | | | |
| Nome da vacina | Covigenix VAX-001 | | | |
| Plataforma tecnológica | Ácido Nucléico (DNA) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínico | NCT04591184 | Fase I | Canadá | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I (NCT04591184), refere-se a ensaio clínico controlado por placebo, randomizado, cego para observador, com variação de dose, para avaliar a segurança, reatogenicidade, imunogenicidade e eficácia da vacina candidata Covigenix VAX-001, em 72 voluntários saudáveis, de 18 a menores de 55 anos e de 65 a menores de 85 anos de idade, no Canadá, com início previsto para o mês de novembro de | | | |

| | |
|----------------------------------|---|
| | 2020. |
| Publicações até o momento | Informação não encontrada |
| Outras informações | Em 23/10/2020, a empresa anuncia que está recebendo consultoria serviços e financiamento no valor de até US \$ 5 milhões do governo canadense, por meio do Programa de Assistência à Pesquisa Industrial do Conselho Nacional do Canadá (NRC IRAP) para o desenvolvimento de vacinas candidatas Covid-19 com tecnologia nacional ¹⁸⁵ . |

| | | | | |
|---------------------------------------|---|--------|-------|--------------|
| 21 | <u>Beijing Minhai Biotechnology Co.</u> | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Beijing Minhai Biotechnology Co., Shenzhen Kangtai Biological Products Co.,Ltd., Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention (CDC) | | | |
| País | China | | | |
| Nome da vacina | Informação não encontrada | | | |
| Plataforma tecnológica | Vírus Inativado (vacina inativada) | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | ChiCTR2000038804 | Fase I | China | 2 ou 3 doses |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I (ChiCTR2000038804), refere-se a ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo controlado paralelamente, para avaliar a segurança e imunogenicidade de vacina candidata inativada de Sars-CoV-2 (Vero Cell), em 180 voluntários saudáveis, com 18 anos ou mais de idade, na China. O estudo estava previsto para iniciar em 07/10/2020, mas o recrutamento ainda não foi iniciado. | | | |
| Publicações até o momento | Informação não encontrada | | | |
| Outras informações | Informação não encontrada | | | |

| | | | | |
|---------------------------------------|---|--------|-----------|--------|
| 22 | <u>Chulalongkorn University</u> | | | |
| Desenvolvedor(es)/parceiro(s) | Chulalongkorn University, National Vaccine Institute (NVI), National Research Council of Thailand | | | |
| País | Tailândia | | | |
| Nome da vacina | ChulaCov19 | | | |
| Plataforma tecnológica | Subunidade Proteica | | | |
| Fase de desenvolvimento | Fase I | | | |
| Registros dos ensaios clínicos | NCT04566276 | Fase I | Tailândia | 1 dose |
| Detalhes dos ensaios clínicos | O estudo fase I (NCT04566276), refere-se a ensaio clínico para avaliar a segurança, tolerabilidade e reatividade à vacina candidata ChulaCov19, em diferentes dosagens, administrada por via intramuscular, em 96 adultos saudáveis, com idade entre 18 e 55 anos e 65-75 anos, na Tailândia. O estudo está previsto para iniciar em janeiro de 2021. | | | |
| Publicações até o momento | Informação não encontrada | | | |

| | |
|--------------------|---------------------------|
| Outras informações | Informação não encontrada |
|--------------------|---------------------------|

NOTAS FINAIS

Diante do dinamismo do cenário, bem como da rápida evolução das evidências e pesquisas científicas, pretende-se dar continuidade ao acompanhamento do panorama global de vacinas contra Sars-CoV-2, atualizando periodicamente o presente Relatório Técnico, com inserção de novas informações técnicas, científicas e estratégicas.

REFERÊNCIAS

1. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265–9.
2. Bregu M, Draper SJ, Hill AVS, Greenwood BM. Accelerating vaccine development and deployment: report of a Royal Society satellite meeting. *Philos Trans R Soc London Ser B, Biol Sci*. 2011 Oct 12;366(1579):2841–9.
3. Deb B, Shah H, Goel S. Current global vaccine and drug efforts against COVID-19: Pros and cons of bypassing animal trials. *J Biosci*. 2020 Dec 1;45(1).
4. United States. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Definition of preclinical study - Dictionary of Cancer Terms [Internet]. [cited 2020 Aug 15]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/preclinical-study>
5. Amesh A. Adalja, Matthew Watson, Matthew Watson, Matthew Watson. Vaccine Platforms: State of the Field and Looming Challenges. Johns Hopkins. Gloomberg School of Public Health. Center for Health Security. [Internet]. 2019 [cited 2020 Oct 8]. Available from: https://www.centerforhealthsecurity.org/our-work/pubs_archive/pubs-pdfs/2019/190423-OPP-platform-report.pdf
6. Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol*. 2020 Sep 4;20(10):615–32.
7. World Health Organization. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines [Internet].

[cited 2020 Oct 23]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

8. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):281-292.e6.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Resolução N° 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. 2012.
10. Brasil. Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações. Comissão Técnica Nacional de Biossegurança. Resolução Normativa N° 21, de 15 de junho de 2018. Dispõe sobre normas para atividades de uso comercial de Microrganismos Geneticamente Modifi. 2018.
11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada n° 9, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. 2015.
12. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Efficacy Guidelines. [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 8]. Available from: <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. Plano de ação de pesquisa clínica no Brasil [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_acao_pesquisa_clinica_brasil.pdf
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada n° 348, de 17 de março de 2020. Define os critérios e os procedimentos extraordinários e temporários para tratamento de petições de registro de medicamentos, produtos biológicos e. 2020.
15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada n° 415, de 26 de agosto de 2020. Define novos critérios e procedimentos extraordinários para tratamento de petições de registro e mudanças pósregistro de medicamentos e produtos bi. 2020.
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota Técnica n° 78/2020/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA - Orientações quanto à submissão de documentação técnica para análise pela Anvisa, relacionada a vacinas para a prevenção da Covid-19 [Internet]. [cited 2020 Oct 23]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/covid-19-novo-modo-de-submissao-para-analise-de-vacina/orientacoes-para-submissao-de-documentacao-de-vacinas-para-covid-19.pdf>
17. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Informe à Sociedade [Internet]. [cited 2020 Oct 23]. Available from: http://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/documentos/CARTAS/Informe_Con_ep_sobre_2019-nCoV.pdf

18. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Orientações para condução de pesquisas e atividades dos CEP durante a pandemia provocada pelo Coronavírus SARS-CoV-2 (COVID-19) [Internet]. [cited 2020 Oct 23]. Available from: <http://conselho.saude.gov.br/normativas-conep?view=default>
19. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Norma Operacional nº 001/2013 [Internet]. [cited 2020 Oct 15]. Available from: http://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/documentos/NORMAS-RESOLUCOES/Norma_Operacional_n_001-2013_Procedimento_Submisso_de_Projeto.pdf
20. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 55, de 16 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. 2010.
21. Brasil. Secretaria-Geral da Presidência da República. Imprensa Nacional. Relacionados ao Coronavírus. [Internet]. [cited 2020 Oct 13]. Available from: <https://www.in.gov.br/servicos/diario-oficial-da-uniao/relacionados-ao-coronavirus>
22. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Resolução SE/CMED nº 2 de 05 de março de 2004. Aprova os critérios para definição de preços de produtos novos e novas apresentações de que trata o art. 7º da. 2004.
23. Brasil. Presidência da República. Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. 2011.
24. Brasil. Presidência da República. Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de . 2011.
25. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação. 2014.
26. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Relatório Técnico nº 1/2016. Critérios para orientar o processo de decisão para in [Internet]. [cited 2020 Sep 22]. Available from: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/maio/05/relatorio-01-criterios-orientar-decisao-vacina-dengue.pdf>
27. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria GAB/SVS nº 28, de 3 de setembro de 2020. Institui a Câmara Técnica Assessora em Imunização e Doenças Transmissíveis. 2020.
28. Fundação Oswaldo Cruz. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos.

Portfólio de Vacinas. [Internet]. 2018 [cited 2020 Oct 17]. Available from: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/produtos/vacinas/portfolio-de-vacinas>

29. Instituto Butantan. Vacinas. [Internet]. Available from: <http://www.butantan.gov.br/soros-e-vacinas/vacinas>
30. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento do Complexo Industrial e Inovação em Saúde. Avanços e desafios no complexo industrial em produtos para a saúde. 2017.
31. London School of Hygiene & Tropical Medicine. COVID-19 vaccine tracker [Internet]. [cited 2020 Jun 29]. Available from: https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/
32. Milken Institute. Covid-19 Tracker [Internet]. [cited 2020 Oct 22]. Available from: <https://airtable.com/shrSAi6t5WFwqo3GM/tbIEzPQS5fnc0FHfYR/viweyymxOAtNvo7yH?blocks=bipZFzhJ7wHPv7x9z>
33. BioRender. COVID-19 Vaccine and Therapeutic Drugs Tracker [Internet]. [cited 2020 Oct 21]. Available from: <https://biorender.com/covid-vaccine-tracker>
34. BioWorld. Biopharma products in development for COVID-19 [Internet]. [cited 2020 Oct 21]. Available from: <https://www.bioworld.com/COVID19products>
35. Gavi The Vaccine Alliance. Responding to COVID-19 [Internet]. [cited 2020 Jul 28]. Available from: <https://www.gavi.org/covid19>
36. The Coalition for Epidemic Preparedness Innovations. Our portfolio [Internet]. [cited 2020 Apr 10]. Available from: https://cepi.net/research_dev/our-portfolio/
37. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim de Ética em Pesquisa. [Internet]. [cited 2020 Jun 29]. Available from: <http://conselho.saude.gov.br/publicacoes-conep?view=default>
38. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Coronavírus. Conheça as ações da Anvisa para enfrentamento da pandemia. [Internet]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus>
39. Ministério da Saúde. Coronavírus: profissionais e gestores de saúde [Internet]. [cited 2020 Jul 30]. Available from: <https://coronavirus.saude.gov.br/profissional-gestor#evidencias-cientificas>
40. Cortellis. Clarivate Analytics [Internet]. [cited 2020 Jun 29]. Available from: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>
41. World Health Organization. COVAX: Working for global equitable access to COVID-19 vaccines. 2020.

42. United States. Department of Health & Human Services. HHS.gov coronavirus. Fact Sheet: Explaining Operation Warp Speed. [Internet]. [cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://www.hhs.gov/coronavirus/explaining-operation-warp-speed/index.html>
43. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos. Vacina nacional de Bio-Manguinhos/Fiocruz para novo coronavírus entrará em estudo pré-clínico [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 9]. Available from: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/1829-vacina-nacional-de-bio-manguinhos-fiocruz-para-novo-coronavirus-entrara-em-estudo-pre-clinico>
44. Instituto René Rachou. Pesquisadores da Fiocruz Minas estão envolvidos no desenvolvimento de uma vacina contra o coronavírus – Fiocruz Minas [Internet]. 2020 [cited 2020 May 5]. Available from: <http://www.cpqrr.fiocruz.br/pg/pesquisadores-da-fiocruz-minas-estao-envolvidos-no-desenvolvimento-de-uma-vacina-contra-o-coronavirus/>
45. Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo. Biotecnologia é usada para formular vacina contra COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 17]. Available from: <https://namidia.fapesp.br/biotecnologia-e-usada-para-formular-vacina-contra-covid-19/227406>
46. Jornal da USP. Vacina em desenvolvimento na USP usa partícula semelhante ao coronavírus [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 11]. Available from: <https://jornal.usp.br/atualidades/vacina-contra-coronavirus-em-desenvolvimento-na-usp-e-diferente-da-americana/>
47. AGÊNCIA FAPESP. Cientistas brasileiros estão desenvolvendo vacina contra novo coronavírus [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 14]. Available from: <https://agencia.fapesp.br/cientistas-brasileiros-estao-desenvolvendo-vacina-contra-novo-coronavirus/32743/>
48. Jornal da USP. Vacina em spray, com aplicação no nariz, será testada contra a covid-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 6]. Available from: <https://jornal.usp.br/ciencias/vacina-em-spray-com-aplicacao-no-nariz-sera-testada-contra-a-covid-19/>
49. Brasil. Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações. Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. Chamadas Públicas. Chamada MCTIC/CNPq/FNDCT/MS/SCTIE/Decit Nº 07/2020 - Pesquisas para enfrentamento da COVID-19, suas cons [Internet]. [cited 2020 Oct 22]. Available from: http://www.cnpq.br/web/guest/chamadas-publicas?p_p_id=resultadosportlet_WAR_resultadoscnpqportlet_INSTANCE_0ZaM&filtro=encerradas&detalha=chamadaDivulgada&idDivulgacao=9382
50. World Health Organization. World report on knowledge for better health: strengthening health systems. [Internet]. 2004. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43058>
51. Sá Carvalho M, De Lima LD, Coeli CM. Fast-track for COVID-19 at CSP. Cad Saude Publica. 2020 Aug 1;36(8):1–4.

52. Leite MPFR. Avaliando a qualidade de revistas científicas para a publicação de resultados de pesquisas e estudos. *Rev Min Enferm.* 2009;13(317–19).
53. Berg JM, Bhalla N, Bourne PE, Chalfie M, Drubin DG, Fraser JS, et al. Preprints for the life sciences. *Science* (80-) [Internet]. 2016 May 20;352(6288):899 LP – 901. Available from: <http://science.sciencemag.org/content/352/6288/899.abstract>
54. Johansson MA, Reich NG, Meyers LA, Lipsitch M. Preprints: An underutilized mechanism to accelerate outbreak science. *PLOS Med.* 2018 Apr 3;15(4):e1002549.
55. van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccination prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *bioRxiv.* 2020 May 13;
56. Graham SP, Mclean RK, Spencer AJ, Belij-Rammerstorfer S, Wright D, Ulaszewska M, et al. Evaluation of the immunogenicity of prime-boost vaccination with the replication-deficient viral vectored COVID-19 vaccine candidate ChAdOx1 nCoV-19. *bioRxiv.* 2020 Jun 20;
57. Graham SP, McLean RK, Spencer AJ, Belij-Rammerstorfer S, Wright D, Ulaszewska M, et al. Evaluation of the immunogenicity of prime-boost vaccination with the replication-deficient viral vectored COVID-19 vaccine candidate ChAdOx1 nCoV-19. *npj Vaccines.* 2020 Dec 1;5(1):1–6.
58. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2020 Aug 15;396(10249):467–78.
59. Almuqrin A, Davidson AD, Williamson MK, Lewis P, Heesom K, Morris S, et al. SARS-CoV-2 candidate vaccine ChAdOx1 nCoV-19 infection of human cell lines reveals a normal low range of viral backbone gene expression alongside very high levels of SARS-CoV-2 S glycoprotein expression. *Res Square* [Internet]. 2020 Oct 21 [cited 2020 Oct 27]; Available from: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-94837/v1>
60. Oxford Biomedica. Oxford Biomedica Signs Five Year Collaboration Agreement with the Vaccines Manufacturing and Innovation Centre | OxfordBiomedica [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 23]. Available from: <https://www.oxfordbiomedica.co.uk/news-media/press-release/oxford-biomedica-signs-five-year-collaboration-agreement-vaccines>
61. AstraZeneca. AstraZeneca to supply Europe with up to 400 million doses of Oxford University's vaccine at no profit [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 23]. Available from: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/astrazeneca-to-supply-europe-with-up-to-400-million-doses-of-oxford-universitys-vaccine-at-no-profit.html>
62. Catalent Biologics. Catalent to Manufacture AstraZeneca COVID-19 Vaccine Candidate [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 23]. Available from: <https://www.catalent.com/catalent-news/catalent-signs-agreement-with-astrazeneca-to-manufacture-covid-19-vaccine->

candidate/

63. Cobra Biologics. Cobra signs supply agreement with AstraZeneca for manufacture of COVID-19 vaccine candidate [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 23]. Available from: <https://www.cobrabio.com/news/june-2020/cobra-supply-agreement-astrazeneca-covid19-vaccine>
64. World Health Organization. WHO press conference on novel coronavirus, ACT accelerator - 26 June 2020 [Internet]. [cited 2020 Jun 30]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/media-resources/press-briefings/who-press-conference-on-novel-coronavirus-act-accelerator>
65. Ministério da Saúde. Brasil entra em parceria para produção de vacina contra Covid-19 [Internet]. [cited 2020 Jun 29]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/brasil-entra-em-parceria-para-producao-de-vacina-contra-covid-19>
66. Reuters. EU pays 336 million euros to secure AstraZeneca's potential COVID-19 vaccine [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 27]. Available from: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-eu-vaccine-price/eu-pays-336-mln-euros-to-secure-astrazenecas-potential-covid-19-vaccine-idUSKBN25N25X?rpc=401&>
67. Reuters. Russia's R-Pharm signs deal to make UK-developed COVID-19 vaccine [Internet]. [cited 2020 Jul 20]. Available from: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-cyber-russia-vacci-idUSKCN24I1XF>
68. Ministerio de Salud. Alberto Fernández y Ginés González García anunciaron que la vacuna de Oxford se producirá en el país [Internet]. [cited 2020 Aug 24]. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/alberto-fernandez-y-gines-gonzalez-garcia-anunciaron-que-la-vacuna-de-oxford-se-producira>
69. Reuters. AstraZeneca in deal with Kangtai Bio to supply potential COVID-19 vaccine in China [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 10]. Available from: <https://br.reuters.com/article/health-coronavirus-astrazeneca-kangtai-b/astrazeneca-in-deal-with-kangtai-bio-to-supply-potential-covid-19-vaccine-in-china-idINL4N2F82BI>
70. Presidência da República. Medida Provisória nº 994, de 6 de agosto de 2020. Abre crédito extraordinário, em favor do Ministério da Saúde, no valor de R\$ 1.994.960.005,00, para o fim que especifica, e dá outras providências. [Internet]. [cited 2020 Oct 29]. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2019-2022/2020/Mpv/mpv994.htm
71. European Commission. Commission reaches first agreement on a potential vaccine [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 17]. Available from: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP_20_1438
72. Fundação Oswaldo Cruz. Fiocruz assina contrato de 100 milhões de doses da vacina [Internet]. [cited 2020 Oct 29]. Available from: <https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-assina-contrato-de-100-milhoes-de-doses-da-vacina>

73. Agência Fiocruz de Notícias. Vacina Covid-19: Fiocruz divulga contrato de encomenda tecnológica com a AstraZeneca [Internet]. [cited 2020 Oct 29]. Available from: <https://agencia.fiocruz.br/vacina-covid-19-fiocruz-divulga-contrato-de-encomenda-tecnologica-com-astrazeneca>
74. Commonwealth Serum Laboratories. CSL to manufacture and supply University of Queensland and Oxford University vaccine candidates for Australia [Internet]. [cited 2020 Sep 24]. Available from: <https://www.csl.com/news/2020/20200907-csl-to-manufacture-and-supply-uk-and-ou-vaccine-candidates-for-australia>
75. Serum Institute Of India. SERUM INSTITUTE OF INDIA TO PRODUCE UP TO AN ADDITIONAL 100 MILLION COVID-19 VACCINE DOSES FOR INDIA AND LOW-AND MIDDLE-INCOME COUNTRIES IN 2021 [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 29]. Available from: https://www.seruminstitute.com/news_sii_gavi_bmgf.php
76. EMA starts first rolling review of a COVID-19 vaccine in the EU | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-first-rolling-review-covid-19-vaccine-eu>
77. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa inicia revisão de dados para vacina contra Covid-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/anvisa-inicia-a-primeira-revisao-para-registro-de-uma-vacina-contracovid-19>
78. Sinovac. Sinovac Reports Preliminary Phase I/II Results of COVID-19 Vaccine in Elderly Volunteers [Internet]. [cited 2020 Sep 10]. Available from: http://www.sinovac.com/?optionid=754&auto_id=910
79. Instituto Butantan. Testes confirmam que vacina do Butantan é a mais segura em fase final no Brasil | Governo do Estado de São Paulo [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 20]. Available from: <https://www.saopaulo.sp.gov.br/ultimas-noticias/governo-do-estado-atualiza-informacoes-sobre-o-combate-ao-coronavirus-3/>
80. Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M, et al. Rapid development of an inactivated vaccine for SARS-CoV-2. bioRxiv. 2020 Apr 19;
81. Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. Science (80-). 2020 Jul 3;369(6499):77–81.
82. Zhang Y, Zeng G. Immunogenicity and Safety of a SARS-CoV-2 Inactivated Vaccine in Healthy Adults Aged 18-59 years: Report of the Randomized, Double-blind, and Placebo-controlled Phase 2 Clinical Trial. medRxiv. 2020 Aug 10;
83. Instituto Butantan. Butantan e Governo de SP vão testar e produzir vacina inédita contra coronavírus [Internet]. [cited 2020 Jun 29]. Available from: <http://www.butantan.gov.br/noticias/butantan-e-governo-de-sp-vaio-testar-e-produzir-vacina-inedita-contracoronavirus>

84. Agência FAPESP. Vacina em teste no Butantan terá R\$ 82,5 milhões da FAPESP e do Todos pela Saúde [Internet]. 2020 [cited 2020 Sep 10]. Available from: <https://agencia.fapesp.br/vacina-em-teste-no-butantan-tera-r-825-milhoes-da-fapesp-e-do-todos-pela-saude/33936/>
85. Agência FAPESP. Eficácia da Coronavac deve começar a ser avaliada em outubro, diz diretor do Instituto Butantan | AGÊNCIA FAPESP [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 29]. Available from: <https://agencia.fapesp.br/eficacia-da-coronavac-deve-comecar-a-ser-avaliada-em-outubro-diz-diretor-do-instituto-butantan/34098/>
86. Instituto Butantan. Governo de SP assina contrato com Sinovac para o fornecimento de 46 milhões de doses da Coronavac [Internet]. [cited 2020 Oct 16]. Available from: <http://www.butantan.gov.br/noticias/governo-de-sp-assina-contrato-com-sinovac-para-o-fornecimento-de-46-milhoes-de-doses-da-coronavac>
87. Moderna. Moderna Announces Progress Across Broad Portfolio and all Three Clinical Stage Therapeutic Areas at 2020 R&D Day [Internet]. [cited 2020 Sep 18]. Available from: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-progress-across-broad-portfolio-and-all-three>
88. Corbett KS, Edwards D, Leist SR, Abiona OM, Boyoglu-Barnum S, Gillespie RA, et al. SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Development Enabled by Prototype Pathogen Preparedness. bioRxiv.
89. Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report. N Engl J Med. 2020 Jul 14;
90. Corbett KS, Flynn B, Foulds KE, Francica JR, Boyoglu-Barnum S, Werner AP, et al. Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates. N Engl J Med. 2020 Jul 28;
91. Anderson EJ, Roupael NG, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, Makhene M, et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. N Engl J Med [Internet]. 2020 Sep 29 [cited 2020 Oct 21]; Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2028436>
92. Moderna. Moderna's Work on a COVID-19 Vaccine Candidate [Internet]. [cited 2020 Jun 12]. Available from: <https://www.modernatx.com/modernas-work-potential-vaccine-against-covid-19>
93. Moderna. Moderna and Catalent Announce Collaboration for Fill-Finish Manufacturing of Moderna's COVID-19 Vaccine Candidate [Internet]. [cited 2020 Jun 12]. Available from: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-and-catalent-announce-collaboration-fill-finish>
94. Moderna. Moderna Confirms Advanced Discussions with European Commission to Supply Europe with 80 Million Doses of mRNA Vaccine Against COVID-19 (mRNA-1273) [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 25]. Available from: <https://investors.modernatx.com/news->

releases/news-release-details/moderna-confirms-advanced-discussions-european-commission-supply

95. Moderna. Moderna Announces Initiation of Rolling Submission to Health Canada for mRNA Vaccine Against COVID-19 (mRNA-1273) | Moderna, Inc. [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 21]. Available from: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-initiation-rolling-submission-health-canada>
96. Moderna. Moderna Receives Confirmation of Eligibility for Submission of Marketing Authorization Application to the European Medicines Agency for mRNA Vaccine Against COVID-19 (mRNA-1273) | Moderna, Inc. [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 21]. Available from: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-receives-confirmation-eligibility-submission-marketing>
97. Xia S, Duan K, Zhang Y, Zhao D, Zhang H, Xie Z, et al. Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. JAMA. 2020 Sep 8;324(10):951–60.
98. Instituto de Tecnologia do Paraná. Governo assina termo para produção de vacina contra Covid [Internet]. [cited 2020 Jul 31]. Available from: <http://www.tecpar.br/Noticia/Governo-assina-termo-para-producao-de-vacina-contra-Covid>
99. Wang H, Zhang Y, Huang B, Deng W, Quan Y, Wang W, et al. Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CorV, with Potent Protection against SARS-CoV-2. Cell. 2020 Aug 6;182(3):713-721.e9.
100. Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao GF, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. Lancet Infect Dis [Internet]. 2020 Oct 15 [cited 2020 Oct 21];0(0). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33069281>
101. Reuters. China's Sinopharm unit completes new COVID-19 vaccine plant, doubles capacity [Internet]. [cited 2020 Jul 13]. Available from: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-china-vaccine/chinas-sinopharm-unit-completes-new-covid-19-vaccine-plant-doubles-capacity-idUSKBN2424IU>
102. United Arab Emirates. Ministry of Health & Prevention. UAE authorises emergency use of COVID19 vaccine for members of first line of defence - Ministry of Health and Prevention - UAE [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 20]. Available from: <https://www.mohap.gov.ae/en/MediaCenter/News/Pages/2567.aspx>
103. Pfizer. Pfizer Investor Day Features Significant Number of Pipeline Advances for COVID-19 Programs and Across Numerous Therapeutic Areas | Pfizer [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 23]. Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-investor-day-features-significant-number-pipeline>

104. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase 1/2 Study to Describe the Safety and Immunogenicity of a COVID-19 RNA Vaccine Candidate (BNT162b1) in Adults 18 to 55 Years of Age: Interim Report. medRxiv.
105. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Baum A, et al. Concurrent human antibody and TH1 type T-cell responses elicited by a COVID-19 RNA vaccine. medRxiv.
106. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase 1/2 study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. Nature. 2020 Aug 12;1–5.
107. Walsh EE, Frenck R, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. RNA-Based COVID-19 Vaccine BNT162b2 Selected for a Pivotal Efficacy Study. medRxiv.
108. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Vormehr M, et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T-cell responses. Nature [Internet]. 2020 Sep 30 [cited 2020 Oct 20];1–6. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2814-7>
109. Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. N Engl J Med [Internet]. 2020 Oct 14 [cited 2020 Oct 26]; Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2027906>
110. European Comission. Investment Plan for Europe: European Investment Bank [Internet]. [cited 2020 Jun 28]. Available from: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_20_1034
111. Pfizer. Pfizer and BioNTech to Supply Japan with 120 Million Doses of their BNT162 mRNA-based Vaccine Candidate [Internet]. [cited 2020 Aug 24]. Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-supply-japan-120-million-doses-their>
112. Clarin. Coronavírus: a vacina que será testada na Argentina - Clarín [Internet]. [cited 2020 Jul 30]. Available from: https://www.clarin.com/clarin-em-portugues/reportagens/coronavirus-vacina-testada-na-argentina_0_LQaHwEuMk.html
113. Pfizer. Pfizer and BioNTech to Supply Canada with their BNT162 mRNA- Based Vaccine Candidate [Internet]. [cited 2020 Aug 24]. Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-supply-canada-their-bnt162-mrna-based>
114. BioNTech. BioNTech and Pfizer Initiate Rolling Submission to European Medicines Agency for SARS-CoV-2 Vaccine Candidate BNT162b2 [Internet]. [cited 2020 Oct 12]. Available from: <https://investors.biontech.de/news-releases/news-release-details/biontech-and-pfizer-initiate-rolling-submission-european>
115. BioNTech. Pfizer Canada and BioNTech Initiate Rolling Submission to Health Canada for SARS-CoV-2 Vaccine Candidate BNT162b2 [Internet]. [cited 2020 Oct 12]. Available from:

<https://investors.biontech.de/news-releases/news-release-details/pfizer-canada-and-biontech-initiate-rolling-submission-health>

116. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Covid-19: Anvisa autoriza novo ensaio clínico de vacina [Internet]. [cited 2020 Sep 3]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/covid-19-anvisa-autoriza-novo-ensaio-clinico-de-vacina>
117. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Covid-19: Fique por dentro do mapa das vacinas em teste no Brasil — Português (Brasil) [Internet]. [cited 2020 Oct 13]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/fique-por-dentro-do-mapa-das-vacinas-em-teste-no-brasil>
118. Johnson & Johnson Services. Johnson & Johnson Posts Interim Results from Phase 1/2a Clinical Trial of its Janssen COVID-19 Vaccine Candidate | Johnson & Johnson [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 23]. Available from: <https://www.jnj.com/johnson-johnson-posts-interim-results-from-phase-1-2a-clinical-trial-of-its-janssen-covid-19-vaccine-candidate>
119. Mercado NB, Zahn R, Wegmann F, Loos C, Chandrashekar A, Yu J, et al. Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature*. 2020 Jul 30;
120. Tostanoski LH, Wegmann F, Martinot AJ, Loos C, McMahan K, Mercado NB, et al. Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 severe clinical disease in hamsters. *Nat Med*. 2020 Sep 3;
121. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, Marit de Groot A, et al. Safety and immunogenicity of the Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine candidate: interim results of a phase 1/2a, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. medRxiv.
122. Emergent BioSolutions. Emergent BioSolutions Signs Five-Year Agreement for Large-Scale Drug Substance Manufacturing for Johnson & Johnson’s Lead COVID-19 Vaccine Candidate [Internet]. [cited 2020 Jul 14]. Available from: <https://investors.emergentbiosolutions.com/news-releases/news-release-details/emergent-biosolutions-signs-five-year-agreement-large-scale-drug>
123. Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet*. 2020 Jun 13;395(10240):1845–54.
124. Zhu FC, Guan XH, Li YH, Huang JY, Jiang T, Hou LH, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2020 Aug 15;396(10249):479–88.
125. Wu S, Zhong G, Zhang J, Shuai L, Zhang Z, Wen Z, et al. A single dose of an adenovirus-vectored vaccine provides protection against SARS-CoV-2 challenge. *Nat Commun*. 2020 Dec 1;11(1):1–7.

126. China Banking News. China Builds World's Biggest Vaccine Plant, 100 Million Dose Capacity to Be Used for COVID-19 Vaccine [Internet]. [cited 2020 Jun 30]. Available from: <http://www.chinabankingnews.com/2020/05/21/china-builds-worlds-biggest-vaccine-plant-with-100-million-dose-capacity/>
127. CanSino Biologics. Recombinant novel coronavirus vaccine (adenovirus type 5 vector) received military specially-needed drug approval [Internet]. [cited 2020 Jul 14]. Available from: <https://www1.hkexnews.hk/listedco/listconews/sehk/2020/0629/2020062900123.pdf>
128. Saudi Press Agency. Health Ministry: We Continue Our Research and Conduct New Clinical Trial of Vaccine against Coronavirus [Internet]. [cited 2020 Aug 14]. Available from: <https://www.spa.gov.sa/viewfullstory.php?lang=en&newsid=2118650>
129. CanSino Biotech. CanSinoBio Announces a Supply Agreement with Mexico on the Advance Purchase for COVID-19 Vaccine [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 29]. Available from: <http://www.cansinotech.com/html/1///179/180/556.html>
130. Logunov DY, Dolzhikova I V., Zubkova O V., Tukhvatullin AI, Shcheblyakov D V., Dzharullaeva AS, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. 2020 Sep 26;396(10255):887–97.
131. The Gamaleya National Center. RDIF e o estado de Bahia do Brasil acordaram fornecimento de até 50 milhões de doses da vacina “Sputnik V» para o Brasil [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27]. Available from: <https://sputnikvaccine.com/prt/newsroom/pressreleases/rdif-e-o-estado-de-bahia-do-brasil-acordaram-fornecimento-de-at-50-milh-es-de-doses-da-vacina-sputni/>
132. Instituto de Tecnologia do Paraná. Governo do Paraná assina memorando técnico com a Rússia para estudar vacina [Internet]. [cited 2020 Aug 29]. Available from: <http://www.tecpar.br/Noticia/Governo-do-Parana-assina-memorando-tecnico-com-Russia-para-estudar-vacina>
133. Câmara dos Deputados. Câmara externa debate desenvolvimento de vacina russa para Covid-19 [Internet]. [cited 2020 Sep 30]. Available from: <https://www.camara.leg.br/noticias/686789-COMISSAO-EXTERNA-DEBATE-DESENVOLVIMENTO-DE-VACINA-RUSSA-PARA-COVID-19>
134. Russian Direct Investment Fund. Russia seals another deal to supply and test its coronavirus vaccine abroad [Internet]. 2020 [cited 2020 Sep 18]. Available from: https://rdif.ru/Eng_fullNews/5850/
135. The Gamaleya National Center. RDIF e Dr. Reddy's acertam pesquisa clínica e entrega de 100 milhões de doses da vacina Sputnik V na Índia [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27]. Available from: <https://sputnikvaccine.com/prt/newsroom/pressreleases/rdif-e-dr-reddy-s-acertam-pesquisa-cl-nica-e-entrega-de-100-milh-es-de-doses-da-vacina-sputnik-v-na/>

136. The Gamaleya National Center. RDIF e LAXISAM acertam fornecimento de até 35 milhões de doses da vacina Sputnik V para a República do Uzbequistão [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27]. Available from: <https://sputnikvaccine.com/prt/newsroom/pressreleases/rdif-e-laxisam-acertam-fornecimento-de-at-35-milh-es-de-doses-da-vacina-sputnik-v-para-a-republica-d/>
137. The Gamaleya National Center. RDIF e Trinity Pharmaceuticals acordam fornecimento de 25 milhões de doses da vacina Sputnik V para o Nepal [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27]. Available from: <https://sputnikvaccine.com/prt/newsroom/pressreleases/rdif-e-trinity-pharmaceuticals-acordam-fornecimento-de-25-milh-es-de-doses-da-vacina-sputnik-v-para/>
138. The Gamaleya National Center. RDIF e Pharco acordam fornecimento de 25 milhões de doses da vacina “Sputnik V” para o Egito [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27]. Available from: <https://sputnikvaccine.com/prt/newsroom/pressreleases/rdif-e-pharco-acordam-fornecimento-de-25-milh-es-de-doses-da-vacina-sputnik-v-para-o-egito/>
139. Sputnik Vaccine. RDIF anuncia a entrega do primeiro lote da vacina Sputnik V à Venezuela para ensaios clínicos [Internet]. [cited 2020 Oct 22]. Available from: <https://sputnikvaccine.com/prt/newsroom/pressreleases/rdif-anuncia-a-entrega-do-primeiro-lote-da-vacina-sputnik-v-venezuela-para-ensaios-cl-nicos/>
140. Russian Direct Investment Fund. Ministry of Health and Prevention of the UAE approves Phase III clinical trials of the Sputnik V vaccine in the UAE [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27]. Available from: https://rdif.ru/Eng_fullNews/5889/
141. Empresa Brasil de Comunicação. União Química deve pedir registro da vacina russa à Anvisa em novembro | Agência Brasil [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27]. Available from: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2020-10/uniao-quimica-deve-pedir-registro-da-vacina-russa-anvisa-em-novembro>
142. União Química S/A. Parceria para produção da Sputnik [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27]. Available from: <https://www.uniaoquimica.com.br/novidades/pareceria-vacina-sputnik-uniao-quimica/>
143. FirstWord Pharma. Kazakhstan says it has secured supplies of Russian COVID-19 vaccine [Internet]. [cited 2020 Aug 31]. Available from: <https://www.firstwordpharma.com/node/1752443>
144. Novavax. Novavax Announces Positive Phase 1 Data for its COVID-19 Vaccine Candidate [Internet]. [cited 2020 Sep 26]. Available from: <https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-announces-positive-phase-1-data-its-covid-19-vaccine>
145. Novavax. Novavax to Present COVID-19 Vaccine Candidate Progress at 2nd ISV COVID-19 Vaccines Virtual Congress | Novavax Inc. - IR Site [Internet]. [cited 2020 Jul 20]. Available from: <https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-present-covid-19-vaccine-candidate-progress-2nd-isv>

146. Novavax. Novavax Initiates Phase 3 Efficacy Trial of COVID-19 Vaccine in the United Kingdom [Internet]. [cited 2020 Sep 29]. Available from: <https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-initiates-phase-3-efficacy-trial-covid-19-vaccine-united>
147. Tian J-H, Patel N, Haupt R, Zhou H, Weston S, Lague J, et al. SARS-CoV-2 spike glycoprotein vaccine candidate NVX-CoV2373 elicits 1 immunogenicity in baboons and protection in mice. bioRxiv.
148. Keech C, Glenn GM, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, et al. First-in-Human Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine Authors, highest degree, and affiliation/institution. medRxiv.
149. Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, et al. Phase 1–2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Sep 2;
150. Bangaru S, Ozorowski G, Turner HL, Antanasijevic A, Huang D, Wang X, et al. Structural analysis of full-length SARS-CoV-2 spike protein from an advanced vaccine candidate. *Science (80-)* [Internet]. 2020 Oct 20 [cited 2020 Oct 28];eabe1502. Available from: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.abe1502>
151. Glenn G. Novavax. NVX-CoV2373 Vaccine for COVID-19 [Internet]. 2020 May [cited 2020 Jun 29]. Available from: <https://novavax.com/download/files/2020-05-13WVCWebinarCOVID19v3.pdf>
152. Serum Institute Of India. Novavax signs COVID-19 vaccine supply deal with India’s Serum Institute [Internet]. [cited 2020 Aug 12]. Available from: https://www.seruminstitute.com/news_novavax-signs-covid-19-vaccine-supply-deal-with-indias-serum-institute.php
153. Har-Noy M, Or R. Allo-priming as a universal anti-viral vaccine: Protecting elderly from current COVID-19 and any future unknown viral outbreak. *J Transl Med*. 2020 May 12;18(1):196.
154. Curevac AG. CureVac Initiates Phase 2a Clinical Trial of COVID-19 Vaccine Candidate – CureVac [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 30]. Available from: <https://www.curevac.com/en/2020/09/29/curevac-initiates-phase-2a-clinical-trial-of-covid-19-vaccine-candidate/>
155. Smith TRF, Patel A, Ramos S, Elwood D, Zhu X, Yan J, et al. Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19. *Nat Commun*. 2020 May;11(1):2601.
156. Patel A, Walters J, Reuschel EL, Schultheis K, Parzych E, Gary EN, et al. Intradermal-delivered DNA vaccine provides anamnestic protection in a rhesus macaque SARS-CoV-2 challenge model. bioRxiv.
157. Inovio Pharmaceuticals I. INOVIO adiciona Thermo Fisher Scientific ao Global Manufacturing

Consortium [Internet]. 2020 [cited 2020 Sep 10]. Available from: <http://ir.inovio.com/news-releases/news-releases-details/2020/INOVIO-Adds-Thermo-Fisher-Scientific-To-Global-Manufacturing-Consortium/default.aspx>

158. Yadav P, Kumar S, Patil D, Mohandas S, Shete A, Bhati G, et al. Remarkable immunogenicity and protective efficacy of BBV152, an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in rhesus macaques. *Nat Res - under Rev.*
159. Bharat Biotech. COVAXIN[®] to boost the immune response and longer-lasting immunity with ViroVax[®] 's adjuvant [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 18]. Available from: <https://www.bharatbiotech.com/images/press/COVAXIN-to-boost-the-immune-response-and-longer-lasting-immunity-with-ViroVax-adjuvant.pdf>
160. ZydusCadila. Zydus starts human dosing of its vaccine “ZyCoV-D” [Internet]. [cited 2020 Jul 28]. Available from: www.zyduscadila.com
161. Finlay. Proceso de Reclutamiento para el Ensayo Clínico del candidato vacunal anti SARS-CoV- 2 [Internet]. [cited 2020 Sep 29]. Available from: <https://www.finlay.edu.cu/blog/proceso-de-reclutamiento-para-el-ensayo-clinico-del-candidato-vacunal-anti-sars-cov-2/>
162. CureVac. GSK and CureVac announce strategic mRNA technology collaboration [Internet]. [cited 2020 Jun 29]. Available from: <https://www.curevac.com/en/2020/07/20/gsk-and-curevac-announce-strategic-mrna-technology-collaboration/>
163. Rauch S, Roth N, Schwendt K, Fotin-Mleczek M, Mueller SO, Petsch B. mRNA based SARS-CoV-2 vaccine candidate CVnCoV induces high levels of virus neutralizing antibodies and mediates protection in rodents. *bioRxiv* [Internet]. 2020 Oct 23 [cited 2020 Oct 28];2020.10.23.351775. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.10.23.351775>
164. Curevac AG. CureVac Expected to Receive up to 252 million Euros from the German Federal Ministry of Research for Further COVID-19 Vaccine Development and Production Capacity Expansion – CureVac [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 30]. Available from: <https://www.curevac.com/en/2020/09/04/curevac-expected-to-receive-up-to-252-million-euros-from-the-german-federal-ministry-of-research-for-further-covid-19-vaccine-development-and-production-capacity-expansion/>
165. Kalnin K V, Plitnik T, Kishko M, Zhang J, Zhang D, Anosova NG, et al. Immunogenicity of novel mRNA COVID-19 vaccine MRT5500 in mice and non-human primates. [cited 2020 Oct 21]; Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.10.14.337535>
166. GlaxoSmithKline plc. Sanofi and GSK in advanced discussions with European Union to supply up to 300 million doses of COVID-19 vaccine | GSK [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 18]. Available from: <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/sanofi-and-gsk-in-advanced-discussions-with-european-union-to-supply-up-to-300-million-doses-of-covid-19-vaccine/>

167. GlaxoSmithKline plc. Sanofi and GSK confirm agreement with European Union to supply up to 300 million doses of adjuvanted COVID-19 vaccine [Internet]. [cited 2020 Oct 23]. Available from: <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/sanofi-and-gsk-confirm-agreement-with-european-union-to-supply-up-to-300-million-doses-of-adjuvanted-covid-19-vaccine/>
168. GlaxoSmithKline plc. Sanofi and GSK sign agreements with the Government of Canada to supply up to 72 million doses of adjuvanted COVID-19 vaccine [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 23]. Available from: <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/sanofi-and-gsk-sign-agreements-with-the-government-of-canada-to-supply-up-to-72-million-doses-of-adjuvanted-covid-19-vaccine/>
169. McKay PF, Hu K, Blakney AK, Samnuan K, Brown JC, Penn R, et al. Self-amplifying RNA SARS-CoV-2 lipid nanoparticle vaccine candidate induces high neutralizing antibody titers in mice. *Nat Commun.* 2020 Dec 1;11(1):1–7.
170. Imperial College London. Manufacturing and distribution | Faculty of Medicine | Imperial College London [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 17]. Available from: <https://www.imperial.ac.uk/covid-19-vaccine-trial/manufacturing-and-distribution/>
171. Symvivo. Symvivo Receives Funding for COVID-19 Vaccine Program [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 29]. Available from: <https://www.symvivo.com/news/symvivo-corporation-receives-funding-for-covid-19-vaccine-program>
172. Zhang NN, Li XF, Deng YQ, Zhao H, Huang YJ, Yang G, et al. A Thermostable mRNA Vaccine against COVID-19. *Cell.* 2020 Sep 3;182(5):1271-1283.e16.
173. Medicago. Medicago begins Phase I clinical trials for its COVID-19 vaccine candidate [Internet]. [cited 2020 Jul 28]. Available from: <https://www.medicago.com/en/newsroom/medicago-begins-phase-i-clinical-trials-for-its-covid-19-vaccine-candidate/>
174. Medicago. Medicago signs agreements with the Government of Canada to supply up to 76 million doses of its recombinant plant-derived COVID-19 vaccine [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 29]. Available from: <https://www.medicago.com/en/newsroom/medicago-signs-agreements-with-the-government-of-canada-to-supply-up-to-76-million-doses-of-its-recombinant-plant-derived-covid-19-vaccine/>
175. Liang JG, Su D, Song T-Z, Zeng Y, Huang W, Wu J, et al. S-Trimer, a COVID-19 subunit vaccine candidate, induces protective immunity in nonhuman primates. *bioRxiv.*
176. Sypharma Pty Ltd. Sypharma partners with Vaxine Pty Ltd. to manufacture COVID-19 vaccine product | Sypharma Pty Ltd [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 28]. Available from: <https://www.sypharma.com.au/sypharma-partners-with-vaxine-pty-ltd-to-manufacture-covid-19-vaccine-product/>
177. Univercells . ReiThera, Leukocare & Univercells announce fast-track development of a

COVID-19 vaccine - Univercells [Internet]. [cited 2020 Sep 1]. Available from: <https://www.univercells.com/newsroom/reithera-leukocare-and-univercells-announce-fast-track-development-of-a-covid-19-vaccine/>

178. Yang JJ, Wang W, Chen Z, Lu S, Yang F, Bi Z, et al. A vaccine targeting the RBD of the S protein of SARS-CoV-2 induces protective immunity. *Nature*. 2020 Jul 29;1–6.
179. Covaxx Vaccine. Our vaccine [Internet]. [cited 2020 Sep 24]. Available from: <https://www.covaxx.com/vaccine>
180. Minas terá prioridade na compra de vacina da Covaxx - Gerais - Estado de Minas [Internet]. [cited 2020 Sep 24]. Available from: https://www.em.com.br/app/noticia/gerais/2020/09/14/interna_gerais,1185326/minas-tera-prioridade-na-compra-de-vacina-da-covaxx.shtml
181. Moore AC, Dora EG, Peinovich N, Tucker KP, Lin K, Cortese M, et al. Pre-clinical studies of a recombinant adenoviral mucosal vaccine to prevent SARS-CoV-2 infection. *bioRxiv*.
182. Vaxart. Vaxart Announces Positive Hamster Challenge Study Data for its Oral COVID-19 Vaccine [Internet]. [cited 2020 Oct 29]. Available from: <https://investors.vaxart.com/news-releases/news-release-details/vaxart-announces-positive-hamster-challenge-study-data-its-oral>
183. Vaxart. Vaxart's COVID-19 Vaccine Selected for the U.S. Government's Operation Warp Speed | Vaxart, Inc. [Internet]. [cited 2020 Jul 13]. Available from: <https://investors.vaxart.com/news-releases/news-release-details/vaxarts-covid-19-vaccine-selected-us-governments-operation-warp>
184. ImmunityBio I. ImmunityBio e NantKwest anunciam o primeiro paciente administrado no ensaio clínico de fase 1 do novo candidato à vacina COVID-19 hAd5 - ImmunityBio [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 25]. Available from: <https://immunitybio.com/immunitybio-nantkwest-announce-first-patient-dosed-in-phase-1-clinical-trial-of-novel-covid-19-vaccine-candidate-had5/>
185. Entos Pharma. Entos Pharmaceuticals Awarded up to \$5M in NRC IRAP funding to Conduct Phase I Clinical Trial of COVID-19 DNA Vaccine [Internet]. [cited 2020 Oct 23]. Available from: <https://www.entospharma.com/news/entos-pharmaceuticals-awarded-funding-to-conduct-phase-1-clinical-trial-of-covid-19-dna-vaccine>
186. Verma A, Singh A. *Animal Biotechnology - Models in Discovery and Translation* [Internet]. 2nd Editio. Academic Press; 2014 [cited 2020 Oct 19]. Available from: <https://www.elsevier.com/books/animal-biotechnology/verma/978-0-12-811710-1>
187. United States. Department of Health & Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. The Pink Book Home. Chapter 1: Principles of Vaccination. [Internet]. [cited 2020 Sep 22]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/prinvac.html>

188. Fundação Oswaldo Cruz. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos. Vacinas virais [Internet]. [cited 2020 Sep 17]. Available from: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/perguntas-frequentes/perguntas-frequentes-vacinas-menu-topo/131-plataformas/1574-vacinas-virais>
189. Frederiksen LSF, Zhang Y, Foged C, Thakur A. The Long Road Toward COVID-19 Herd Immunity: Vaccine Platform Technologies and Mass Immunization Strategies. *Front Immunol.* 2020 Jul 21;11:1817.
190. van Riel D, de Wit E. Next-generation vaccine platforms for COVID-19. *Nat Mater.* 2020 Aug 1;19(8):810–2.
191. Faqi A. *A Comprehensive Guide to Toxicology in Nonclinical Drug Development.* 2nd editio. Faqi A, editor. Elsevier Science Publishing Co Inc; 2017.
192. Oliveira Diniz M, de Souza Ferreira LC. Biotecnologia aplicada ao desenvolvimento de vacinas. *Estud Avancados.* 2010;24(70):19–30.
193. Callaway E. The Race for Coronavirus Vaccines. *Nat .* 2020 Apr 30;580:576–7.
194. Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. *Immunity.* 2020;52(4):583–9.
195. Zhang J, Zeng H, Gu J, Li H, Zheng L, Zou Q. Progress and Prospects on Vaccine Development against SARS-CoV-2. *Vaccines.* 2020 Mar 29;8(2):153.
196. Ura T, Okuda K, Shimada M. Developments in viral vector-based vaccines. *Vaccines.* 2014 Jul 29;2(3):624–41.
197. Oliveira B de A, França E dos S, Souza VG, Vallinoto ACR, Silva ANMR da. Vetores virais para uso em terapia gênica. *Rev Pan-Amazônica Saúde.* 2018 Sep;9(2):57–66.
198. Brindley D, Fuerstenau-Sharp M, Smith J, Kim Bure, Pettitt D, Mitrophanous K, et al. Emerging Platform Bioprocesses for Viral Vectors and Gene Therapies - BioProcess International [Internet]. BioProcess International. 2016 [cited 2020 Sep 16]. Available from: <https://bioprocessintl.com/2016/emerging-platform-bioprocesses-for-viral-vectors-and-gene-therapies/>
199. Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, Petsch B. New vaccine technologies to combat outbreak situations. *Front Immunol.* 2018 Sep 19;9.
200. Chen H, Xiang ZQ, Li Y, Kurupati RK, Jia B, Bian A, et al. Adenovirus-Based Vaccines: Comparison of Vectors from Three Species of Adenoviridae. *J Virol.* 2010 Oct 15;84(20):10522–32.
201. Barnes E, Folgori A, Capone S, Swadling L, Aston S, Kurioka A, et al. Novel Adenovirus-Based Vaccines Induce Broad and Sustained T Cell Responses to HCV in Man. *Sci Transl Med.* 2012

Jan 4;4(115):115ra1-115ra1.

202. Li L, Petrovsky N. Molecular mechanisms for enhanced DNA vaccine immunogenicity. *Expert Rev Vaccines*. 2016 Mar 3;15(3):313–29.
203. Hobernik D, Bros M. DNA vaccines — How far from clinical use? *Int J Mol Sci*. 2018 Nov 15;19(11).
204. Inovio. DNA Medicines Technology [Internet]. [cited 2020 Sep 16]. Available from: <https://www.inovio.com/dna-medicines-technology/>
205. Kaur SP, Gupta V. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. *Virus Res*. 2020 Oct 15;288:198114.
206. Maruggi G, Zhang C, Li J, Ulmer JB, Yu D. mRNA as a Transformative Technology for Vaccine Development to Control Infectious Diseases. *Mol Ther*. 2019 Apr 10;27(4):757–72.
207. Caddy S. Developing a vaccine for covid-19. *BMJ*. 2020 May 4;369.
208. Wang F, Kream RM, Stefano GB. An Evidence Based Perspective on mRNA-SARS-CoV-2 Vaccine Development. *Med Sci Monit*. 2020 Apr 21;26.
209. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines—a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov*. 2018 Mar 28;17(4):261–79.
210. Knights AJ, Nuber N, Thomson CW, de la Rosa O, Jäger E, Tiercy J-M, et al. Modified tumour antigen-encoding mRNA facilitates the analysis of naturally occurring and vaccine-induced CD4 and CD8 T cells in cancer patients. *Cancer Immunol Immunother*. 2009 Mar 29;58(3):325–38.
211. Dance A. Coronavirus vaccines get a biotech boost. *Nature*. 2020 Jul 1;583(7817):647–9.

Apêndice 1 – Quadro com padronização do conteúdo técnico e científico de cada candidata à vacina.

| Número identificador | Nome do desenvolvedor(es) primário(s) |
|---------------------------------------|--|
| Desenvolvedor(es)/ parceiro(s) | Indica o nome de todos os desenvolvedores, iniciando pelo desenvolvedor primário e, na sequência, os parceiros envolvidos em quaisquer etapas do desenvolvimento, da realização de ensaios clínicos ou da produção industrial. |
| País | Refere qual(is) o (s) país(es) do(s) desenvolvedor(es) primário(s). São considerados apenas os países envolvidos no desenvolvimento da vacina desde o início do projeto. |
| Nome da vacina | Descreve o(s) nome(s) pelo(s) qual (is) a vacina é designada pelos desenvolvedores. Para facilitar a identificação da vacina, foram elencados todos os nomes encontrados. |
| Plataforma tecnológica | Aponta a plataforma tecnológica utilizada, conforme classificação disposta no Apêndice 2. Obs.: Classificou-se como “outra” os casos nos quais o desenvolvedor não informa o tipo de plataforma. |
| Fase de desenvolvimento | Informa a fase mais avançada do desenvolvimento, conforme indicado nas plataformas de registro de ensaios clínicos (ClinicalTrials.gov e ICTRP-OMS). Para fins da coleta dessa informação, é considerado o conteúdo dentro do campo específico “fase” mencionado nas plataformas de registro. |
| Registros dos ensaios clínicos | Indica o código identificador sob o qual o estudo foi inscrito nas plataformas de registro de ensaios clínicos. |
| Detalhes dos ensaios clínicos | Apresenta as principais informações disponíveis de cada estudo clínico em desenvolvimento, como: i) características gerais do estudo ii) número do registro; iii) número de doses da vacina (informação preliminar obtida por meio das doses reportadas nos ensaios clínicos. Somente com a aprovação do registro sanitário é que a posologia de cada vacina será definida); iv) número total de participantes de pesquisa (também denominados como voluntários, para fins do presente documento); v) país(es) onde o estudo é/será realizado; vi) a data de início do estudo ou a data estimada de início; Em “Outras informações”, estão dispostas as informações provindas de outras fontes (p. ex., <i>press releases</i> dos desenvolvedores). |
| Publicações até o momento | Apresenta a descrição das publicações já disponíveis na literatura científica e sumariza as principais informações referentes aos resultados dos estudos, a saber: - Estudos Pré-clínicos (apenas <i>in vivo</i>): tipo de modelo animal, objetivo do estudo, número de doses testadas e eficácia quanto à produção de anticorpo e produção de células T (bem como outros tipos de respostas); - Estudos clínicos: objetivo do estudo, delineamento, número de doses, segurança quanto às reações adversas graves e reatogenicidade, n° de participantes, anticorpos neutralizantes formados e outras respostas imunológicas (celular, humoral). |
| Outras informações | Apresenta informações relevantes sobre acordos comerciais, valor estimado por dose (quando disponíveis), aporte financeiro realizado por países ou instituições, capacidade de produção, aprovação nos órgãos regulatórios brasileiros, participação em portfólios de iniciativas internacionais, entre outras. |

Apêndice 2 – Quadro com descrição das principais plataformas de desenvolvimento de vacinas, existência de vacinas licenciadas, mecanismos de ação e características gerais.

| Tipo de vacina | Plataforma | Existência de vacina humana licenciada com a plataforma | Apresentação / Mecanismo de ação | Características |
|-----------------|------------------------------------|--|--|--|
| Vacina de Vírus | Vírus vivo (vacina atenuada) | Sim (ex: febre amarela, tríplice viral, varicela, poliomielite, sarampo, caxumba, rubéola) | As vacinas de vírus vivo atenuado contêm uma versão do vírus enfraquecido em laboratório por meio de cultura em tecidos ou ovos embrionários. A cepa atenuada é significativamente diferente da forma patogênica original, portanto, não pode causar doença, mas pode efetivamente induzir a resposta imune. Eles são capazes de se replicar fornecendo estímulo antigênico contínuo durante um período de tempo ¹⁸⁶ . A resposta imune a uma vacina viva atenuada é idêntica à produzida por uma infecção natural. As vacinas vivas promovem respostas imunes humorais e mediadas por células, resultando em proteção imunológica induzida mais rapidamente e de longo prazo. Geralmente, as vacinas vivas atenuadas produzem imunidade com uma única dose, exceto quando administradas por via oral. Nenhum adjuvante é necessário neste tipo de vacina ¹⁸⁷ . | As vacinas atenuadas de vírus vivo são produzidas por processo amplamente conhecido pelo setor farmacêutico, que já é usado em diferentes vacinas humanas licenciadas e em laboratórios públicos oficiais brasileiros. No entanto, o processo de redução da virulência para níveis considerados seguros para a aplicação clínica (vacinação) pode ser demorado. Ressalta-se que essas vacinas são contraindicadas para indivíduos imunodeprimidos e gestantes ¹⁸⁸ . |
| | Vírus inativado (vacina inativada) | Sim (ex: anti-rábica, influenza, poliomielite, hepatite A) | As vacinas inativadas são produzidas pelo cultivo do vírus inteiro ou de componentes específicos derivados do patógeno em meios de cultura, inativando-os por meio de agentes físicos ou químicos. Esse processo deve ocorrer em instalações de nível de | As vacinas de vírus inativada são produzidas por processo amplamente conhecido pelo setor farmacêutico, que já é usado em diferentes vacinas humanas licenciadas e em laboratórios públicos oficiais brasileiros. São vacinas sem risco de causar infecção em |

| Tipo de vacina | Plataforma | Existência de vacina humana licenciada com a plataforma | Apresentação / Mecanismo de ação | Características |
|---------------------------|---------------------------------------|---|--|---|
| | | | <p>biossegurança 3 (NB-3). O vírus inativado não tem a capacidade de replicação como os vírus atenuados¹⁸⁹, necessitando de adjuvantes para estimular o sistema imunológico¹⁹⁰.</p> <p>Sem a replicação do vírus, o sistema imunológico não fica exposto às grandes quantidades de antígenos. Dessa forma, são vacinas seguras, mas normalmente precisam ser administradas em quantidades maiores para que sejam capazes de induzir uma resposta de anticorpos compatíveis com a que pode ser obtida com uma dose muito menor de vacina de vírus vivo atenuado. Normalmente, são necessárias doses adicionais ("reforço") em intervalos variados ao longo dos anos para garantir a imunidade¹⁹¹.</p> | <p>peessoas imunodeprimidas ou em gestantes e seu feto. Esse tipo de vacina normalmente exige esquemas vacinais multidoses¹⁸⁸.</p> |
| Vacina de proteína | Vacina baseada em subunidade proteica | Sim (ex: hepatite B) | <p>São elaboradas a partir de fragmentos do vírus (antígeno) purificados, que podem ser a proteína S ou uma parte dela denominada de domínio de ligação ao receptor (RDB). Essas proteínas virais serão incorporadas nas formulações das vacinas que são produzidas por técnicas de engenharia genética em sistemas de expressão heteróloga, em que são usados microrganismos, como bactérias e leveduras, ou células de mamíferos ou de insetos, como fonte para os antígenos^{190,192,193}. Os fragmentos do vírus desencadeiam uma resposta imune sem expor o corpo ao vírus inteiro. O mecanismo de ação desta vacina consiste numa forte produção de anticorpos neutralizantes, a produção de células T_h CD4⁺ e uma</p> | <p>Consideradas seguras por não possuírem o material genético do vírus, compostas de proteínas recombinantes ou peptídeos sintéticos. Geralmente não induzem efeitos colaterais nos locais da injeção^{194,195}. Requer o uso de adjuvante e repetidas aplicações da vacina para gerar uma resposta imunológica⁶, o que aumenta o risco de desenvolver um mecanismo chamado de amplificação dependente de anticorpo (ADE)¹⁹⁵.</p> |

| Tipo de vacina | Plataforma | Existência de vacina humana licenciada com a plataforma | Apresentação / Mecanismo de ação | Características |
|------------------------------|--|---|--|---|
| | Vacina de partículas semelhantes a vírus (VLP) | Sim (ex: papilomavírus - HPV) | <p>fraca resposta de célula T CD8⁺ ⁶.</p> <p>São proteínas virais estruturais (antígenos) que são produzidas a partir da tecnologia da engenharia genética que, ao serem purificadas, formam uma nanopartícula semelhante ao vírus (VLP). Não possuem o material genético do vírus. A presença da proteína S na superfície da nanopartícula permite que ela entre na célula humana, tal qual como ocorre no mecanismo do vírus em uma infecção^{190,192,193}.</p> <p>O mecanismo de ação desta vacina consiste numa forte produção de anticorpos neutralizantes, a produção de células T_h CD4⁺ e uma fraca resposta de célula T CD8⁺. Ao contrário das vacinas de subunidade, a proteína S na superfície da VLP é capaz de ativar a diretamente as células B⁶.</p> | As proteínas recombinantes podem ser produzidas <i>in vitro</i> em culturas de células ou a partir de vetores virais <i>in vivo</i> . Não requerem laboratórios de biossegurança avançada para a sua produção ^{190,192,193} . Não possuem a capacidade de infectar a célula, pois não há presença do material genético do vírus ^{190,193} . Requer o uso de adjuvantes e repetidas aplicações ⁶ . |
| Vacina de Vetor Viral | Vacina baseada em vetores virais | Sim (ex: ebola) | Para a construção de um vetor viral, são utilizados vírus geneticamente modificados para reduzir ou eliminar a patogenicidade, vírus pouco patogênicos são frequentemente selecionados, como adenovírus, retrovírus, lentivírus, entre outros. Com técnicas da engenharia genética, é possível adicionar ao DNA desses vírus o gene do vírus alvo, por exemplo, SARS-Cov-2, tornando-o um vírus recombinante ¹⁹⁶ . Ao ser inoculado, o vetor viral com DNA ou RNA modificados (vírus recombinante), produz a proteína do vírus alvo estimulando a resposta imunológica. O vírus recombinante funciona como um transportador do material genético do vírus alvo, ou seja, é um vetor | Os vetores de adenovírus (Ad) estão entre os vetores virais mais comumente empregados, com grande quantidade de estudos pré-clínicos e clínicos avaliando sua eficácia protetora contra uma variedade de doenças infecciosas disponíveis ¹⁹⁹ . Os adenovírus humanos têm distribuição mundial e circulam amplamente em diferentes populações o que significa que muitos indivíduos já possuem anticorpos neutralizantes de alto título pré-existent que podem interferir na eficácia da vacina, especialmente nos grupos etários mais idosos já que, com o avanço da idade, o indivíduo acumula imunidade a mais sorotipos ²⁰⁰ . Por exemplo, dependendo da região |

| Tipo de vacina | Plataforma | Existência de vacina humana licenciada com a plataforma | Apresentação / Mecanismo de ação | Características |
|----------------|------------|---|---|---|
| | | | <p>inócuo incapaz de causar doenças¹⁹⁷.</p> <p>O desenvolvimento de uma vacina de vetor viral, tem início com a seleção da linha celular para o vírus alvo. As etapas seguintes são de amplificação e expansão, onde ocorre a amplificação da semente viral e a propagação do vetor viral no biorreator de produção. O processo seguinte, envolve a clarificação dos vetores virais para a remoção dos resíduos celulares seguida pela redução da carga biológica por meio da filtração do vetor viral clarificado, finalizando com a etapa de acabamento e transferência para recipientes de armazenamento para posterior processamento e envase. Todo o processo é realizado em ambiente de nível de biossegurança 2, para garantir a contenção e reduzir o risco de contaminação, ao se trabalhar com partículas virais infecciosas. O produto é injetado diretamente nos tecidos-alvo <i>in vivo</i>¹⁹⁸.</p> <p>Essa tecnologia emprega vetores vivos replicantes ou não replicantes. Os replicantes, podem se replicar dentro das células enquanto os não-replicantes, não conseguem realizar o processo de replicação, porque seus genes principais foram desativados.</p> <p>No caso do vetor viral não-replicante, o vírus recombinante, ao qual foi adicionado o gene do Sars-CoV-2 que codifica seu antígeno (proteína spike), não se reproduz, apenas penetra nas células humanas e ativa a produção da proteína spike. Já no caso do vetor viral replicante, o vetor viral encarregado de levar a proteína spike consegue se reproduzir nas</p> | <p>geográfica, 35-95% dos humanos possuem concentrações circulantes significantes anticorpos neutralizantes para o adenovírus Ad5 e 40% de soroprevalência de anticorpos para o adenovírus Ad26⁶. O uso de sorotipos raros pode superar essa limitação. Como os humanos não têm exposição ao adenovírus de chimpanzé, não possuem imunidade pré-existente a ele²⁰¹. Os efeitos inflamatórios provocados pelos adenovírus significam que não é necessário utilizar adjuvantes, para direcionar a atenção do sistema imunológico para a proteína viral. Os próprios adenovírus estimulam a inflamação, que é mantida sob controle com a administração de vacinas em doses baixas. Uma vez que os adenovírus transportam seu genoma para o núcleo da célula hospedeira para transcrição e replicação, existe o risco de integração genômica, no entanto, predominantemente, o vetor permanece na forma epissomal (circular)¹⁹⁹. Os vetores virais podem ser fabricados em sistemas de cultura de células de mamíferos, que suportam altos rendimentos virais a custos de produção relativamente baixos, mas a amplificação da semente viral requer instalações com nível de biossegurança 2¹⁹⁹.</p> <p>Embora apenas a vacina contra Ebola tenha sido aprovada para uso em humano, esta plataforma tem sido amplamente investigada para doenças infecciosas e câncer, dada sua maleabilidade genética, segurança e capacidade de induzir respostas de células T fortes sem a necessidade de uso de adjuvantes⁶.</p> |

| Tipo de vacina | Plataforma | Existência de vacina humana licenciada com a plataforma | Apresentação / Mecanismo de ação | Características |
|----------------|------------|---|--|-----------------|
| | | | <p>células humanas, infectando mais células e aumentando a exposição do sistema imunológico aos antígenos, podendo potencializar a imunogenicidade da vacina¹⁹⁷. As vacinas baseadas em vetores virais promovem a produção endógena do antígeno à vacina, levando a resposta humoral e celular¹⁸⁸. Tendem a ser seguras e produzem uma forte resposta imune^{6,193}. A administração de vacinas de vetores virais pode ocorrer por diferentes vias: intramuscular, intranasal, intradérmica e por via oral. A via de administração afeta a qualidade da resposta imune induzida e a escolha da via de aplicação está atrelada ao patógeno alvo, ou seja, se uma resposta da mucosa é necessária para induzir a proteção, a administração oral ou nasal da vacina pode ser preferível à aplicação parenteral¹⁹⁹.</p> | |

| Tipo de vacina | Plataforma | Existência de vacina humana licenciada com a plataforma | Apresentação / Mecanismo de ação | Características |
|----------------------------|----------------------|---|--|---|
| Vacina de Ácidos Nucleicos | Ácido Nucléico (DNA) | Não | <p>As vacinas de DNA são baseadas em pequenas moléculas circulares de DNA bacteriano, conhecidas como plasmídeos bacterianos, que codificam os antígenos da vacina acionados por promotores eucarióticos eficientes. Para que sejam eficazes, os plasmídeos contendo a sequência de DNA que codifica o antígeno, devem ganhar entrada no citoplasma das células no local da injeção²⁰². As moléculas de DNA plasmídeo que entram na célula humana, precisam então se translocar para o núcleo para que ocorra a transcrição, seguido da tradução que ocorre no citoplasma. Os plasmídeos de DNA permitirão que a célula produza o antígeno do vírus alvo e estimule a resposta imune celular e humoral²⁰³. As formas clássicas de administração da vacina de DNA são por injeções intramusculares, intradérmicas e subcutâneas que se dirigem principalmente aos miócitos, queratinócitos e às células apresentadoras de antígenos (APC)²⁰³. As vacinas de DNA atualmente em desenvolvimento utilizam adjuvantes que ajudam o DNA a entrar nas células e direcioná-lo para células específicas⁶⁴. As vacinas de DNA sintético são passíveis de cronogramas de desenvolvimento acelerado devido à capacidade de criar rapidamente vários candidatos para testes pré-clínicos e escalonamento rápido em grandes quantidades¹⁵⁵. Atualmente, diferentes vacinas de DNA estão sendo investigadas para várias aplicações, incluindo terapia de câncer, alergias, doenças autoimunes e doenças infecciosas²⁰³.</p> | <p>As vacinas de DNA compartilham características comuns com as vacinas de mRNA, como a segurança, facilidade de produção e escalabilidade. Por outro lado, são pouco imunogênicas, exigindo doses múltiplas e a adição de adjuvantes⁶. Um dos primeiros ensaios clínicos em humanos com vacinas de DNA avaliou os efeitos terapêuticos e profiláticos contra o HIV, nos quais nenhuma resposta imune significativa foi detectada. Um fator importante que contribui para a baixa eficiência terapêutica de vacinas com DNA é a degradação do DNA em apenas uma semana. Até o momento, esse tipo de vacina demonstrou baixa imunogenicidade em humanos e estudos que envolvem etapas de otimização para melhorar a eficiência da transfecção de DNA estão em andamento. Comparadas às vacinas convencionais baseadas em proteínas, as vacinas de DNA são mais fáceis de fabricar e seguras no manuseio²⁰³. O DNA sintético é estável à temperatura e livre de cadeia de frio, características importantes para distribuição em ambientes com recursos limitados na estrutura de rede frio¹⁵⁵. Embora não exista nenhuma vacina licenciada para uso humano com esta plataforma, estudos clínicos com vacinas contra Sars-CoV-2 (INO-4800), MERS-CoV (INO-4700) e Zika (GLS-5700) estão em andamento¹⁵⁵. As vacinas de DNA podem exigir a utilização de dispositivos específicos para aplicação diretamente nas células por via intramuscular ou intradérmica. Esses dispositivos utilizam um breve pulso elétrico para abrir reversivelmente pequenos poros na célula e permitir a entrada dos plasmídeos²⁰⁴. As vacinas de DNA apresentam risco de integração no genoma do hospedeiro²⁰⁵.</p> |

| Tipo de vacina | Plataforma | Existência de vacina humana licenciada com a plataforma | Apresentação / Mecanismo de ação | Características |
|----------------|----------------------|---|---|--|
| | Ácido Nucléico (RNA) | Não | <p>Vacinas baseadas em RNA mensageiro (mRNA) são desenvolvidas por processos livres de células onde o genoma do patógeno e o antígeno são determinados por abordagem computacional. Um molde de DNA de plasmídeo é construído por clonagem ou síntese molecular e passa a produzir o mRNA por reação de transcrição enzimática (transcrição <i>in vitro</i>). As etapas seguintes são as de purificação e filtração. O mRNA funcional é encapsulado em uma nanopartícula lipídica (LNP), via reação química, e o protótipo está pronto para a formulação, para os testes de validação e para a produção²⁰⁶.</p> <p>O mecanismo de ação consiste na inserção dessa sequência de mRNA, codificada para a proteína spike do SARS-Cov-2 no citoplasma da célula, instruindo-a a produzir o antígeno que é reconhecido pelo sistema imunológico para produção de uma resposta defensiva²⁰⁷. As vacinas de mRNA induzem a ativação de ambas as respostas de células B e citotoxicidade de células T²⁰⁸.</p> <p>Trata-se de uma plataforma não infecciosa e não integradora, com pouco risco de gerar mutações genéticas. A tradução do mRNA ocorre no citosol da célula hospedeira, evitando o risco de integração no genoma do hospedeiro devido à degradação natural do mRNA no microambiente celular^{205,208}.</p> | <p>As vacinas de mRNA mostraram a capacidade de gerar respostas de anticorpos neutralizantes potentes em animais com apenas uma ou duas imunizações de baixa dose²⁰⁹.</p> <p>A fabricação de mRNA evita o longo processo de cultura e purificação de células e as rigorosas medidas de biossegurança para a produção de vacinas a partir de vírus tradicionais. Uma vacina de mRNA em escala clínica pode ser projetada e fabricada rapidamente, dentro de semanas, quando a sequência do antígeno viral se torna disponível¹⁹⁵. A maioria dos estudos com mRNA na indução de uma resposta imune até o momento, tem se concentrado na área de oncologia, com o mRNA do tumor sendo utilizado para ajudar o sistema imunológico a reconhecer e responder às proteínas produzidas por tumores específicos^{209,210}. Embora nenhuma vacina de mRNA tenha sido licenciada para uso humano, seu potencial é apoiado por estudos anteriores de infecções por vírus influenza, raiva e zika em animais⁶.</p> <p>Por se tratar de tecnologia inovadora, apresenta pouca informação disponível sobre a temperatura de armazenamento e que se caracteriza por ser naturalmente instável²¹¹. Ainda que em estudos de fase inicial a maioria das vacinas de mRNA demande requisitos rigorosos de refrigeração para armazenamento (produto congelado), dificultando a logística e distribuição, têm sido observados esforços das empresas para desenvolver formulações que sejam</p> |

| Tipo de vacina | Plataforma | Existência de vacina humana licenciada com a plataforma | Apresentação / Mecanismo de ação | Características |
|----------------|------------|---|----------------------------------|--|
| | | | | <p>estáveis em temperaturas mais altas e mais adequadas para a distribuição de vacinas²⁰⁹. Estudos de novas formulações estão sendo conduzidos com vistas a viabilizar a estabilidade da vacina em temperaturas mais altas durante sua distribuição¹⁹⁵. Uma fórmula de envelopamento mais adequada para a vacina dentro de nanopartículas pode ser utilizada para garantir uma maior estabilidade da vacina. Os riscos deste tipo de vacina incluem possibilidade de respostas inflamatórias locais e sistêmicas, desenvolvimento de anticorpos autorreativos e efeitos tóxicos^{205,208}.</p> |



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



PÁTRIA AMADA
BRASIL
GOVERNO FEDERAL



Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Gabinete

NOTA TÉCNICA Nº 6/2020-SCTIE/GAB/SCTIE/MS

DO OBJETO

A presente Nota Técnica conjunta aborda aspectos gerais no contexto global de pesquisa, desenvolvimento, inovação, produção e acesso a vacinas contra o SARS-CoV-2, bem como apresenta avaliação técnica e científica acerca da vacina AZD1222 contra SARS-CoV-2 da empresa farmacêutica AstraZeneca, para subsidiar possíveis parcerias e tomada de decisão pelo governo brasileiro no enfrentamento da emergência decorrente de COVID-19.

Compõem esta Nota as manifestações técnicas das seguintes áreas: pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE), o Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit); o Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) e a Coordenação-Geral do Complexo Industrial da Saúde (CGCIS); pela Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), a Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunização, do Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis (DEIDT); e a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), por meio do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos).

DO CONTEXTO

Globalmente, o desenvolvimento de uma vacina segura e eficaz contra o SARS-CoV-2 é uma prioridade diante da pandemia, uma vez que a imunização deve ser capaz de prevenir, conter e interromper a transmissão do novo coronavírus.

Diante do dinamismo do cenário, bem como da rápida evolução das evidências e pesquisas científicas, o Ministério da Saúde tem acompanhado diariamente o panorama global de vacinas para SARS-CoV-2, que envolvem diferentes plataformas tecnológicas e fases de desenvolvimento.

De acordo com o último levantamento realizado por este Ministério, foram identificadas 199 vacinas em desenvolvimento para SARS-CoV-2 no mundo, das quais 16 estão na fase de ensaios clínicos. As fases preliminares^[1] de desenvolvimento envolvem desde a identificação do antígeno até testes em animais. A fase clínica^[2] é a que envolve testes em seres humanos.

Uma característica inovadora no cenário de desenvolvimento de vacinas para SARS-CoV-2 é o número e a diversidade de plataformas tecnológicas em avaliação neste momento. Foram identificados, pelo menos, 7 tipos de plataformas, enquanto 33 candidatas apresentaram plataformas não identificadas e foram classificadas como "outras".

As plataformas em maior número de ocorrências são:

- Peptídeos^[3] - 58 em Fase pré-clínica, 1 em Fase I e 1 em Fase III;
- DNA^[4] - 15 em Fase pré-clínica e 2 em Fase I;
- RNA^[5] - 25 em Fase pré-clínica, 1 em Fase III e 1 em Fase II;
- Vetores virais^[6] - 34 em Fase pré-clínica, 1 em Fase I e 1 em Fase III;
- Proteína recombinante^[7] - 11 em Fase pré-clínica e 1 em Fase III;
- Vírus vivo atenuado^[8] - 3 em Fase pré-clínica;
- Vírus inativado^[9] - 5 em Fase pré-clínica e 3 em Fase III;
- Outras - 32 em Fase pré-clínica e 1 em Fase III.

Algumas das plataformas tecnológicas propostas não foram extensivamente testadas quanto à segurança, como é o caso das vacinas de ácidos nucleicos, que ainda não obtiveram sucesso no licenciamento para uso humano em tentativas progressas.

É importante salientar que ainda não existe capacidade de fabricação que atenda à demanda global inicial, para quaisquer das candidatas, independentemente da plataforma proposta.

Algumas candidatas à vacina para SARS-CoV-2 já foram licenciadas para uso em outras doenças como tuberculose e meningite, por exemplo, e buscaram dados de eficácia para solicitação de reposicionamento. Essas vacinas com proposta de reposicionamento encontram-se em fases III e IV de desenvolvimento.

A grande maioria das candidatas está em fase inicial de desenvolvimento. Do total de candidatas identificadas, 183 estão na fase pré-clínica e apenas 16 avançaram para a fase clínica e já estão realizando ensaios clínicos com seres humanos.

Das 16 vacinas que realizam ensaios clínicos neste momento, 4 estão na fase I, 8 na fase I/II, 3 na fase II e 1 na fase II/III. São elas:

- Fase III - Consórcio Oxford Biomédica/AstraZeneca (Reino Unido);
- Fase II - Cansino Biological (China); Institute of Biotechnology (China); Moderna (EUA);

- Fase III – Pfizer (EUA, Alemanha e China); Shenzhen Medical Institute (China); Shenzhen Third People's Hospital (China); Beijing Institute (China); Sinovac (China); Wuhan Institute (China); Novavax Inc. (EUA); Aivita Biomedical;
- Fase I – Inovio (EUA); Symvivo (Canadá); Shenzhen Medical Institute (China); GSK (China).

Em relação aos países que atualmente investem em pesquisa para a vacina, a China aparece com 09 vacinas já na fase clínica de desenvolvimento, seguida de Estados Unidos com 4 e Reino Unido e Canadá com uma vacina cada.

O Brasil aponta nesse cenário com seis candidatas: (i) duas vacinas da Universidade de São Paulo, das quais uma do Laboratório de Imunologia do Instituto do Coração (Incor) da Faculdade de Medicina da USP (FMUSP) e a outra da Faculdade de Ciências Farmacêuticas; (ii) duas vacinas de Bio-Manguinhos/Fiocruz; (iii) uma da Fiocruz Minas em parceria com o Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Vacinas (INCTV); e (iv) uma do Butantan (financiada pela FAPESP). Todas as candidatas brasileiras estão na fase inicial (pré-clínica) de desenvolvimento.

Há inúmeros desafios necessários para desenvolver, produzir e disponibilizar uma vacina segura e eficaz contra o novo coronavírus em tempo recorde. A título de exemplo, a média de tempo de desenvolvimento de uma nova vacina varia de 10 a 15 anos, que se inicia na fase pré-clínica (testes em laboratórios, envolvendo cultura de células e animais) e perpassa três fases clínicas (testes com seres humanos a fim de avaliar segurança e eficácia). Entretanto, estima-se que, considerando o atual cenário de crise global e os inúmeros esforços e investimentos, a vacina contra a Covid-19 será desenvolvida ainda este ano.

Neste contexto, qualquer alternativa envolverá riscos, já que será necessário conciliar decisões rápidas e assertivas para que a população brasileira seja incluída no acesso global a uma dessas candidatas a vacinas.

Para além do aprofundamento dos conhecimentos sobre os mecanismos de patogênese visando ao desenvolvimento clínico de uma vacina segura e eficaz, o seu acesso universal e equitativo, enquanto política pública, perpassa e depende, necessariamente, da conjunção de esforços sistêmicos em diversas áreas, entre as quais se destacam:

- Aspectos relativos à composição e apresentação farmacêutica da vacina, incluindo sua estabilidade e condições de armazenamento;
- Livre e amplo acesso à tecnologia e aos meios para produção nacional da vacina, a um custo e tempo oportunos;
- Aporte de recursos (financeiros, humanos, infraestrutura) para viabilizar a capacidade de produção nacional, visando ao atendimento das condições locais;
- Produção em larga escala para atendimento da demanda sanitária global, incluindo a disponibilidade de infraestrutura, equipamentos e expertises institucional e profissional, além de matéria-prima, excipientes e demais insumos (frascos, embalagens, dispositivos, entre outros);
- Logística e infraestrutura para transporte e armazenamento adequados;
- Critérios técnicos para priorização de grupos específicos para recebimento da primeira dose;
- Implementação da vacina no Programa Nacional de Imunização (PNI), abrangendo aspectos relativos, por exemplo, à vacina (regime de doses, estabilidade, apresentação farmacêutica, outros), à população (aceitabilidade, conveniência, distribuição geográfica) e às condições e disponibilidade de profissionais e serviços de saúde;
- Promoção do uso seguro e racional, considerando ainda o tipo e a duração de imunização adquirida por meio da vacinação.

DA AVALIAÇÃO TÉCNICA E CIENTÍFICA DA VACINA DE OXFORD/ASTRAZENECA

Esta avaliação técnica e científica da vacina estrutura-se a partir do seguinte conjunto de informações: (i) síntese das reuniões do Ministério da Saúde com as equipes da AstraZeneca e outros atores estratégicos; (ii) relatório preliminar (preprint) com descrição do estudo pré-clínico (testes em animais) que avaliou a eficácia da vacina AZD1222 contra SARS-CoV-2; (iii) documento redigido pela AstraZeneca e enviado ao Ministério da Saúde em 12/06/2020, por meio de correio eletrônico, e que apresenta informações frente a questionamentos elaborados pelas áreas técnicas do Ministério da Saúde; (iv) importância da parceria para o Complexo Industrial da Saúde; (v) avaliação do potencial de produção nacional da vacina (Fiocruz); (vi) descrição do rito de avaliação de incorporação de tecnologias pela Conitec; (vii) avaliação técnica pelo Programa Nacional de Imunizações.

(i) Síntese das reuniões do Ministério da Saúde com as equipes da AstraZeneca e outros atores estratégicos;

O início das discussões sobre a vacina no Brasil ocorreu em relação ao estudo clínico em desenvolvimento pela Universidade de Oxford (Reino Unido), intitulado "Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante".

A pesquisadora Dra. Sue Ann Costa Clemens, chefe do Global Health Institute da Universidade de Siena, Itália, em contato com este Ministério, solicitou apoio no processo regulatório para o início do estudo no país, a ser conduzido no Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE) da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), em São Paulo, capital, sob a coordenação da Dra. Lily Yin Weckx. Unidades assistenciais da Rede D'Or São Luiz, no Rio de Janeiro, capital, serão centros participantes. O estudo tem

financiamento de R\$ 8 milhões da Fundação Lemann e IDOR - Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino.

O ensaio clínico teve sua aprovação nos órgãos reguladores (Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA e Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep) e está apto a ser iniciado no Brasil.

Para apoiar tecnicamente o MS nas questões relacionadas às pesquisas para vacinas, para unir esforços e avaliar a melhor forma de potencializar a participação do Brasil em iniciativas que proporcionem o acesso da população às vacinas contra SARS-CoV-2, este Ministério tem contado com a cooperação técnica da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), por intermédio do Instituto Tecnológico em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos), um dos laboratórios oficiais do Ministério da Saúde que fornecem insumos para a saúde pública, como kits para diagnóstico, biofármacos e vacinas para o Programa Nacional de Imunizações (PNI).

Nesse sentido, o MS tem organizado diversas reuniões técnicas, para subsidiar o processo decisório do Governo Federal, entre representantes da Fiocruz/Bio-Manguinhos, pesquisadores de Oxford e da Unifesp, e da AstraZeneca. A empresa entrou nas discussões quando comprou os direitos de comercialização da vacina desenvolvida pela Universidade de Oxford. Outros atores-chave também têm participado deste processo, como representantes do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI), da Casa Civil, do Ministério das Relações Exteriores (MRE), e da Anvisa e da MHRA (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency), agência regulatória de medicamentos e produtos para a saúde britânica.

Em geral, as reuniões trataram sobre aspectos técnicos da realização do estudo no país visando ao posterior registro junto à Anvisa; alinhamentos junto à Fiocruz e Bio-Manguinhos sobre a estratégia a ser adotada para o desenvolvimento da vacina no país, capacidade e viabilidade de produção da vacina em Bio-Manguinhos/Fiocruz e atualização a respeito das negociações da Fiocruz com a AstraZeneca. Importante ressaltar que a Fiocruz informou ter assinado um acordo de confidencialidade com a AstraZeneca (*Confidential Disclosure Agreements - CDA*) para ter acesso a informações técnicas de desenvolvimento da vacina junto a empresa.

Destaca-se, ainda, que, em reunião realizada em 10 de junho de 2020, com a AstraZeneca, chegou-se ao encaminhamento do envio de respostas e informações por parte da AstraZeneca, frente a questionamentos elaborados pelas áreas técnicas do MS, em virtude da ausência da publicização de dados sobre segurança e eficácia clínica da vacina.

Nos tópicos (ii) e (iii) a seguir, constam a análise do único manuscrito disponibilizado publicamente e que apresenta os resultados de testes pré-clínicos, bem como as questões respondidas por AstraZeneca.

(ii) Relatório preliminar (*preprint*) com descrição do estudo pré-clínico (testes em animais) que avaliou a eficácia da vacina AZD1222 contra SARS-CoV-2;

A vacina AZD1222 contra SARS-CoV-2, desenvolvida pela Universidade de Oxford e pela farmacêutica AstraZeneca, utiliza a plataforma de vetor viral não replicante, o ChAdOx1 (adenovírus de chipanzé), que leva ao organismo humano uma cópia produzida em laboratório da proteína Spike, presente no novo coronavírus.

Em janeiro do presente ano, foi disponibilizado a íntegra do manuscrito do estudo pré-clínico que testou a eficácia da vacina ChAdOx1 nCoV-19 contra COVID-19 em versão *preprint* intitulado "ChAdOx1 nCoV-19 vaccination prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques". A vacina mostrou poder imunogênico em ratos de laboratório, suscitando resposta humoral. Com mesmo efeito em macacos Rhesus, foi observada redução da carga viral em lavado broncoalveolar e tecidos do trato respiratório.

O experimento com camundongos utilizou 13 animais (BALB/c e CD1) vacinados com ChAdOx1 nCoV-19 e vacina controle, sendo visualizados anticorpos específicos no grupo vacinado com ChAdOx1, assim como foi observada resposta de células T, níveis elevados de interferon gama e baixos níveis de IL-4 e IL-10. A imunogenicidade verificada em macacos Rhesus foi conduzida com vacinação de 6 animais com uma dose de 2.5×10^{10} partículas de ChAdOx1, e outros 3 animais vacinados com mesma dose de vacina controle. No grupo tratado foi verificada intensa produção de anticorpos específicos (VN=5-40) e células mononucleares do sangue periférico. Houve diferença significativa nos sinais clínicos entre os grupos, com o grupo controle apresentando alterações na respiração por mais tempo.

Após inoculação, a carga viral do trato respiratório foi significativamente menor nos animais vacinados ($p=0.016$), sem diferença na mucosa na+A1:D41sal e significativamente diferente no tecido pulmonar ($p<0,001$). Ademais, houve maior produção de interferon gama em animais tratados, e sem diferença significativa entre os dois grupos na produção de outras citocinas TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6 e IL-10. No dia 7 após inoculação, não foi verificado animal com pneumonia viral ou inflamação no pulmão. Os autores discutem que, aparentemente, a vacina impede a replicação de SARS-CoV-2 nas vias respiratórias. Atribuem a detecção de RNA viral na mucosa do nariz às altas doses de vírus aos quais os animais foram submetidos, o que é realisticamente improvável ao que os humanos são expostos. Por fim, os autores informam que foram iniciados estudos clínicos fase 1 com a vacina em 23 de abril e que, até 13 de maio, mais de 1000 voluntários participaram.

Quanto à avaliação da qualidade metodológica, de acordo com a ferramenta "The ARRIVE guidelines Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments", o estudo contempla os principais requisitos de qualidade. Ressalta-se que o artigo não foi submetido a revisão por pares, o que ainda

pode verificar fragilidades metodológicas. Vale ressaltar que, pela sua característica, um documento classificado como *preprint* ainda não foi avaliado criticamente. Antes da publicação formal em uma revista acadêmica, os artigos científicos são tradicionalmente "revisados por pares". Nesse processo, os editores da revista seguem conselhos e sugestões de vários especialistas que avaliaram o artigo, identificando pontos fracos e propondo melhorias das mais diversas ordens.

Como esse processo pode ser demorado, os autores disponibilizam seus manuscritos como "pré-impressões" antes de concluir a revisão por pares e a consequente aprovação por uma revista científica. Isso permite que outros cientistas apreciem, discutam e comentem as descobertas imediatamente. Portanto, pondera-se que os *preprints* estão sujeitos a erros e podem relatar informações que ainda não foram aceitas ou endossadas pela comunidade científica.

(iii) documento redigido pela AstraZeneca e enviado ao Ministério da Saúde no dia 12/06/2020, por meio de correio eletrônico, e que apresenta informações frente à questionamentos elaborados pelas áreas técnicas do Ministério da Saúde;

No dia 10/06/2020, uma reunião técnica foi realizada entre as áreas técnicas do Ministério da Saúde, presidência da AstraZeneca no Brasil, Fiocruz, Bio-Manguinhos e Embaixador do Reino Unido no Brasil, com o objetivo de discutir aspectos técnicos da vacina em desenvolvimento pela AstraZeneca. Como encaminhamento da referida reunião, restou acordado que a AstraZeneca apresentaria mais informações técnicas ao Ministério da Saúde, a partir da elaboração de respostas aos questionamentos das áreas técnicas.

Vale frisar que, até o presente momento, ainda não há informações publicadas, na literatura científica, estudos que demonstrem os resultados dos ensaios clínicos da vacina a partir dos testes realizados em seres humanos. Considerando este cenário, além da periódica e extensiva busca na literatura científica realizada diariamente pelo Ministério da Saúde, as informações atualmente obtidas por este Ministério são oriundas de notícias veiculadas em sítios da internet nacionais e internacionais, além da consulta aos *press releases* (comunicado de imprensa).

Segundo informações da AstraZeneca contidas no supracitado documento, ChAdOx1 nCoV-19 demonstrou ser imunogênico em camundongos BALB/c e CD-1, primatas não humanos, furões e porcos. Em relação aos estudos de desenvolvimento clínico da vacina, o primeiro dele, denominado COV001, incluiu 1077 participantes adultos saudáveis com idades entre 18 e 55 anos em vários centros de pesquisa no Reino Unido, dos quais 543 receberam ChAdOx1 nCoV-19. O COV002 é um estudo de fase II/III de eficácia, segurança e imunogenicidade, que ainda será iniciado no Reino Unido. O COV003 é o estudo que será realizado no Brasil e incluirá voluntários a partir de 5 anos de idade, sem limite de idade máxima em adultos. Nenhum resultado preliminar do estudo clínico foi apresentado até o momento.

Considerando o histórico das reuniões realizadas e o documento encaminhado pela AstraZeneca, alguns pontos ainda não foram elucidados, a saber:

- a. Já foram encerrados os estudos pré-clínicos adicionais de desafio para investigar imunopatologia pulmonar? Se sim, os resultados preliminares podem ser disponibilizados?
- b. Quais os eventos adversos graves relatados na experiência anterior com outras vacinas vetorizadas virais com adenovirus símios e em que frequência ocorreram?
- c. O estudo clínico COV001 já foi finalizado? Se sim, os dados podem ser disponibilizados?
- d. Existem resultados preliminares sobre relatos de eventos adversos graves no estudo de fase I?
- e. Quais os resultados preliminares de eficácia e imunogenicidade da vacina nos estudos clínicos COV001?
- f. Existe alguma atualização quanto às informações de indução de imunopatologia pulmonar após vacinação com ChAdOx1 nCoV-19 na fase I do estudo clínico? Em caso negativo, qual a previsão de obtenção dos resultados dos estudos de desafio adicionais com furões e NHPs que estão em andamento para a presença ou a ausência de imunopatologia pulmonar?
- g. Qual foi a razão da alteração do uso de placebo para um comparador ativo (MenACWY)?
- h. Foi informado no documento da empresa que os estudos estão sendo realizados com dose única da vacina, entretanto, na base de registros de ensaios clínicos Clinical Trials, consta a informação de testes com duas doses do produto investigacional tanto nos estudos de fase II como no estudo de fase III. Sendo assim, já existem resultados preliminares de segurança da fase I para o grupo que recebeu a duas doses do produto investigacional (prime e boost)?
- i. Qual foi a data de início do estudo de fase II no Reino Unido (COV002) e quantos participantes já foram incluídos?
- j. O uso pediátrico da vacina compreende a faixa etária a partir de 5 anos de idade, sem limite superior de idade para este estrato?
- k. A orientação de armazenamento da vacina em temperatura de -80°C pode ter implicações importantes na logística de distribuição e armazenamento da vacina no Brasil. Qual a previsão de obtenção dos resultados dos estudos de estabilidade?
- l. O documento da empresa informa que "o acompanhamento de segurança das quatro semanas completas do ensaio clínico fase III estará disponível em um subconjunto de participantes antes da aplicação da primeira vacina no Brasil". Considerando que o estudo no Brasil tem início previsto para a próxima semana, será possível obter tais dados?
- m. Qual o número total de participantes definido para o estudo clínico de fase III no Brasil?
- n. Foi veiculada na imprensa a informação de que no Brasil a população do estudo

Com o advento da Lei nº 12.401/2011, foi constituída a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), que é órgão colegiado de caráter permanente, composto por 13 membros, de diferentes instituições^[10] com ampla representatividade em aspectos relacionados à saúde pública no Brasil. Conforme estabelecem o art. 19-Q, da Lei nº 8.080/1990, e o art. 2º, do Decreto nº 7.646/2011, a Conitec tem o papel de assessorar o Ministério da Saúde em suas atribuições quanto à incorporação, à exclusão ou à alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, desde que atendidas as exigências impostas.

Para que uma tecnologia em saúde seja avaliada pela Conitec, nos termos do art. 15 do referido Decreto, é necessário que se cumpra os seguintes requisitos: registro junto à Anvisa, e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED); evidência científica (eficácia, acurácia e segurança); estudo de avaliação econômica e avaliação de impacto orçamentário (5 anos).

Uma vez demandada a tecnologia à Conitec é elaborado Relatório Técnico contendo as melhores evidências sobre a eficácia, acurácia, efetividade e segurança disponíveis na literatura científica. A seguir, a demanda é submetida à avaliação inicial do Plenário da Conitec, que emitirá uma recomendação inicial.

Após, o tema é disponibilizado para consulta pública por 20 dias, podendo ser reduzido para 10, a depender da urgência da matéria. Nesse período, o assunto poderá receber contribuições da sociedade. Estas, caso existentes, são compiladas e apreciadas pelo Plenário, que emite uma recomendação final.

O Relatório de Recomendação é enviado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS) para decisão final e posterior publicação da respectiva Portaria no Diário Oficial da União (DOU).

Conforme aduz o caput do art. 19-R, da Lei n. 8.080/1990, o processo administrativo de análise deverá ser concluído em prazo não superior a 180 dias, admitida a prorrogação por 90 dias, se as circunstâncias exigirem.

Em relação à avaliação de incorporação da vacina AZD 1222 ao SUS, ainda que a equipe técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), o qual exerce a Secretaria-Executiva da Conitec, acompanhe os resultados preliminares do ensaio clínico em curso e elabore tempestivamente o relatório com as evidências disponíveis, faz-se necessária a obtenção de recomendação favorável da Comissão, que, como dito acima, avalia a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da tecnologia apreciada.

Ressalta-se que, até o momento, não foram disponibilizados ao Ministério da Saúde dados clínicos de eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina em humanos pela empresa AstraZeneca, não sendo possível a avaliação para incorporação dessa vacina no SUS.

Caso, ao final do estudo, os resultados de eficácia não sejam promissores, isso impactará na recomendação da Comissão em relação à incorporação, podendo inviabilizá-la. Ainda assim, caso seja incorporada, a tecnologia poderá ser objeto de reavaliação junto à Comissão, quando novas vacinas estiverem disponíveis no mercado e apresentarem resultados de eficácia e segurança.

Resta claro que qualquer compromisso assumido nesta fase do desenvolvimento da vacina não caracteriza sua incorporação automática no SUS, uma vez que a Conitec seguirá o rito do processo administrativo de incorporação de tecnologias em saúde no SUS.

Cumpre salientar que o Ministro de Estado da Saúde poderá, em caso de relevante interesse público, mediante processo administrativo simplificado, determinar a incorporação ou alteração pelo SUS de tecnologias em saúde, conforme o que dispõe o art. 29 do Decreto n. 7.646, de 21/12/2011.

(vii) Avaliação técnica pelo Programa Nacional de Imunizações;

Considerações sobre o número de doses necessárias da vacina COVID-19

O número mínimo de doses necessárias para uma eventual vacina de COVID-19 depende de uma série de fatores, tais como: características da vacina (efetividade, esquema de administração, número de doses, tipo de resposta imune), objetivo da estratégia empregada, percentual de perdas esperadas.

Apresenta-se, a seguir, diferentes estimativas de necessidade de doses da vacina para duas estratégias diferentes e com diferentes cenários.

Estratégia 1: Eliminação da COVID-19 no Brasil por meio da construção de uma imunidade de rebanho.

Pressupostos necessários para essa estratégia:

- A vacina precisa ser capaz de induzir uma imunidade que impeça não somente a

progressão para formas graves da doença, mas também impeça que os indivíduos se infectem e propagem o vírus.

- A imunidade gerada precisa ser duradoura e não ser impactada por mutações virais significativas.

Racional para a estratégia e o cálculo de doses necessárias:

A imunidade de rebanho é o percentual de indivíduos imunes em uma população a partir do qual uma doença transmissível deixa de circular na população. Esse limiar reflete o momento a partir do qual cada caso passa gerar um caso ou menos. Para calcular o limiar necessário, pode-se utilizar a seguinte equação: $(R_0 - 1) / R_0 = I$, sendo R_0 o número básico de reprodução, e I o percentual da população imune. Considerando ainda que não necessariamente todos indivíduos vacinados desenvolvem uma resposta imune adequada, pode-se calcular o percentual da população necessária a ser vacinada a partir da fórmula: $I = Cv \times Ev$; onde Cv = proporção da população vacinada e Ev = efetividade da vacina. A partir desses cálculos, para diferentes cenários de R_0 e efetividade da vacina, pode-se calcular o número de doses necessárias para atingirmos o limiar de imunidade de rebanho, conforme descrito na tabela 1.

Pode-se observar que, caso a vacina consiga induzir uma resposta imune capaz de impedir a transmissibilidade, será necessário vacinar entre 55,6% a 95,2% da população para atingir a imunidade de rebanho e, portanto, interromper a transmissão do SARS-CoV-2 no Brasil. No entanto, nem todas vacinas possuem essa capacidade, ou seja, por vezes, mesmo indivíduos vacinados ainda podem ser infectados e transmitir o vírus adiante. Nesses cenários, o principal objetivo da vacina passa a ser evitar o desenvolvimento de formas graves da doença.

Tabela 1. Cobertura vacinal e doses necessárias para atingir o limiar de imunidade de rebanho para diferentes valores de R_0 e diferentes valores de efetividade da vacina.

| R0 | Efetividade assumida | Cobertura vacinal | Doses a serem aplicadas | Perdas esperadas | Doses necessárias |
|-----------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| 2 | 90.0% | 55.6% | 117.642.051 | 23.528.410 | 141.170.461 |
| 2 | 80.0% | 62.5% | 132.347.307 | 26.469.461 | 158.816.768 |
| 2 | 70.0% | 71.4% | 151.254.065 | 30.250.813 | 181.504.878 |
| 2.5 | 90.0% | 66.7% | 141.170.461 | 28.234.092 | 169.404.553 |
| 2.5 | 80.0% | 75.0% | 158.816.769 | 31.763.354 | 190.580.123 |
| 2.5 | 70.0% | 85.7% | 181.504.879 | 36.300.976 | 217.805.855 |
| 3 | 90.0% | 74.1% | 156.856.068 | 31.371.214 | 188.227.282 |
| 3 | 80.0% | 83.3% | 176.463.076 | 35.292.615 | 211.755.691 |
| 3 | 70.0% | 95.2% | 201.672.087 | 40.334.417 | 242.006.504 |

R_0 = número básico de reprodução.

Vale ressaltar que há apenas um estudo in vivo publicado com a vacina ChAdOx1 nCoV-19, o qual avaliou a resposta imune em camundongos e macacos Rhesus, bem como a capacidade da vacina em evitar o desenvolvimento de pneumonia nos macacos. Nesse estudo, macacos vacinados tiveram manifestações clínicas mais leves do que macacos não vacinados, no entanto a carga viral nas vias aéreas superiores foi semelhante entre os dois grupos (VAN DOREMALEN *et al.*, 2020).

Esses dados são extremamente preliminares e podem não se correlacionar diretamente com a resposta a ser observada em humanos. No entanto, levanta a hipótese que essa vacina possa não ser capaz de evitar a transmissibilidade. Nesse cenário, estratégias voltadas para atingir a imunidade de rebanho podem não ser efetivas. Dessa forma, o objetivo passa a ser evitar o desenvolvimento de formas graves da doença.

Estratégia 2: Vacinação de grupos de risco visando minimizar a mortalidade por COVID-19

Na impossibilidade de se eliminar a transmissão de COVID-19 no território nacional, deve-se objetivar a redução do impacto da doença no que diz respeito à progressão para formas graves e óbitos. Nesse cenário, a vacinação é voltada para os grupos de maior risco para agravamento caso venham a se infectar. Os principais grupos de risco para desenvolvimento de formas graves da doença descritos na literatura são: idosos, hipertensos, diabéticos, obesos, pessoas com doenças cardiovasculares, doenças respiratórias e tabagistas (ZHENG *et al.*, 2020; GUAN *et al.*, 2020; YANG *et al.*, 2020; ZHOU *et al.*, 2020; SIMONNET *et al.*, 2020).

A tabela 2 apresenta uma descrição do número de óbitos de COVID-19 por faixa etária registrados no sistema SIVEP-GRIPE como casos de síndrome respiratória aguda grave até o dia 19/06/2020, observa-se que mais de 70% dos óbitos ocorreram em indivíduos maiores de 60 anos.

Tabela 2. Número de óbitos de COVID-19 por faixa etária e percentual cumulativo de óbitos por faixa etária, Brasil, 2020*.

| Faixa etária | Número de óbitos | Percentual cumulativo |
|---------------------|-------------------------|------------------------------|
| 90 ou mais | 2.312 | 5,1% |
| 80 a 89 | 8.240 | 23,1% |

| | | |
|---------|--------|--------|
| 70 a 79 | 11.123 | 47,4% |
| 60 a 69 | 10.753 | 70,9% |
| 50 a 59 | 6.815 | 85,8% |
| 40 a 49 | 3.696 | 93,9% |
| 30 a 39 | 1.854 | 98,0% |
| 20 a 29 | 570 | 99,2% |
| 6 a 19 | 177 | 99,6% |
| 1 a 5 | 63 | 99,7% |
| <1 | 118 | 100,0% |
| Total | 45.721 | 100,0% |

*Dados preliminares atualizados em 19/06/2020, sujeitos a modificação. Fonte: SIVEP/GRIPE.

Outros grupos que possam ser incorporados nessa estratégia são aqueles com maior risco de exposição ao vírus. Dessa forma, podem ser considerados grupos prioritários para vacinação os trabalhadores dos serviços essenciais e aqueles em maior risco, a saber: trabalhadores de saúde, indígenas, professores, pessoas privadas de liberdade e adolescentes e jovens sob medida socioeducativas, funcionários do sistema prisional, forças de segurança e salvamento, motorista de transporte coletivo.

A tabela 3 relaciona o público alvo de cada um desses grupos juntamente com uma estratificação por fases prioritárias. Os dados de população de cada um desses grupos foram estimados da seguinte maneira:

- 1) Dados de população por faixa etária: estimativas populacionais calculadas com base no método descrito no trabalho de Zheng e colaboradores (2020);
- 2) Trabalhadores de saúde: doses aplicadas de vacina influenza nessa população no ano de 2019;
- 3) População indígena: dados disponibilizados pelo Departamento de Saúde Indígena – DESAI/SESA/MS, em março de 2020;
- 4) Morbidades 2 a 59 anos de idade: doses aplicadas de vacina influenza nessa população no ano de 2019;
- 5) População privada de liberdade/Adolescente e jovens sob medida socioeducativa e Funcionários do sistema prisional: base de dados do Departamento Penitenciário Nacional – Infopen, de 2018;
- 6) Professores, nível básico ao superior: doses aplicadas de vacina influenza nessa população no ano de 2019;
- 7) Forças de Segurança e Salvamento: dados do Censo do IBGE, de 2010, e estimativa do Tribunal de Contas da União – TCU, de 2014;
- 8) Profissionais de transportadores coletivos: dados do Registro Nacional de Transportadores Rodoviários de Cargas (RNTRC) e Relação Anual de Informações (RAIS), de 2019.

Considerando que parte desses grupos foi estimado com base nos dados de doses aplicadas na última campanha de influenza, essas estimativas estão sujeitas a ampla margem de erro. Uma vez ofertada uma vacina contra a COVID-19, pode-se esperar uma elevada procura e, portanto, os dados de população estimados provavelmente estarão subestimados. Dessa forma, entende ser necessário estimar um percentual de perdas e uma margem de segurança ampliada, chegando-se ao valor arbitrário de 20%.

Tabela 3. Grupos prioritários de vacinação para COVID-19, população por Unidade da Federação e grupo.

Por fim, ainda deve-se considerar que, até o momento, este Ministério não recebeu uma proposta formal da AstraZeneca e tampouco tem conhecimento de preços exatos para compra e disponibilização da vacina à população brasileira.

HÉLIO ANGOTTI NETO

Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

ARNALDO CORREIA DE MEDEIROS

Secretário de Vigilância em Saúde

ANTONIO ELCIO FRANCO FILHO

Secretário-Executivo

NÍSIA VERÔNICA TRINDADE LIMA

Presidente da Fundação Oswaldo Cruz

REFERÊNCIAS

Boston Consulting Group. BCG. The Advance Market Commitment Pilot for Pneumococcal Vaccines: Outcomes and Impact Evaluation. Boston Consulting Group, December, 2015. Acesso em 19 jun 2020; Disponível em: <https://www.gavi.org/sites/default/files/document/pneumococcal-amc-outcomes-and-impact-evaluationpdf.pdf>

Guan W, Liang W, Zhao Y, Liang H, Chen Z, Li Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. Eur Respir J [Internet]. 2020; Acesso em: 19 jun 2020; Disponível em: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.00547-2020>

Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. Obesity [Internet]. 2020; Acesso em 19 jun 2020; Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/oby.22831>.

van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccination prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. bioRxiv. 2020 Acesso em: 19 jun 2020; Disponível em: <http://biorxiv.org/content/early/2020/05/13/2020.05.13.093195>.

Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis [Internet]. 2020; Acesso em: 19 jun 2020; Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971220301363>

Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. J Infect [Internet]. 2020; Acesso em 19 jun 2020; Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.021>.

Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet [Internet]. 2020;395(10229):1054–62. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).

[1] Testes Pré-Clínicos

A candidata à vacina é testada in vitro e em animais para avaliar a segurança e a atividade biológica na produção de resposta imune (imunogenicidade). Também é avaliada a formulação do produto.

[2] Ensaio Clínico de Fase I

A candidata à vacina é administrada a um pequeno número de pessoas para testar a segurança e a dosagem, além de avaliar a sua capacidade inicial em estimular o sistema imunológico.

Ensaio Clínico de Fase II

Nessa etapa a vacina é administrada em centenas de pessoas para obter mais dados sobre segurança, bem como avaliar a capacidade da vacina de estimular o sistema imunológico (eficácia).

Ensaio Clínico de Fase III

A candidata à vacina é administrada a milhares de pessoas visando confirmar a sua eficácia (isto é, a prevenção da infecção) e conhecer mais dados sobre reações adversas em grupos variados de indivíduos (crianças e idosos, por exemplo). Estes testes podem determinar se a vacina protege contra o SARS-CoV-2.

[3] Os fragmentos do vírus desencadeiam uma resposta imune sem expor o corpo ao vírus inteiro. Já há vacinas humanas licenciadas com a mesma plataforma.

[4] Usa o DNA da SARS-CoV-2 expresso em um plasmídeo. Uma vez injetado no corpo, o sistema imunológico do hospedeiro reconhece o DNA viral estranho e provoca uma resposta imune contra ele. Não há vacinas humanas licenciadas com a mesma plataforma.

[5] Usa o RNA da SARS-CoV-2 para ser injetado no hospedeiro. A forma do RNA geralmente é o RNA mensageiro (mRNA), pois pode ser traduzido em proteínas virais e reconhecido pelo hospedeiro. Não há vacinas humanas licenciadas com a mesma plataforma.

[6] Utiliza um vetor viral inativado ou morto, bem estabelecido, como o adenovírus, para expressar



Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Ciência e Tecnologia
Coordenação-Geral de Ações Estratégicas em Pesquisa Clínica

NOTA TÉCNICA Nº 25/2020-CGPCLIN/DECIT/SCTIE/MS

1. DO OBJETO

1.1. Esta Nota Técnica apresenta uma síntese do histórico do processo de tomada de decisão pelo Governo Federal em relação à vacina AZD1222/ChAdOx1 n-Cov contra SARS-CoV-2 desenvolvida pela Universidade de Oxford em parceria com a AstraZeneca, no âmbito do enfrentamento da emergência em saúde pública de importância internacional em decorrência da Infecção Humana pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), causador da Covid-19.

2. DO CONTEXTO

2.1. A execução de ações voltadas à obtenção de possível vacina segura e eficaz contra o SARS-CoV-2 é uma prioridade no âmbito das ações governamentais de enfrentamento da emergência da Covid-19 em todo o mundo desenvolvido. A imunização deve ser capaz de prevenir, conter e interromper a transmissão do novo coronavírus na população brasileira, reduzindo os impactos sociais e econômicos no Brasil.

2.2. Diante do dinamismo do cenário de desenvolvimento global de vacinas para COVID-19 (<https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>), bem como da rápida evolução das evidências e pesquisas científicas, desde 13 de abril de 2020 o Ministério da Saúde (MS), por intermédio do Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit) da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE), tem acompanhado o panorama global de vacinas para SARS-CoV-2, que envolvem diferentes plataformas tecnológicas e fases de desenvolvimento, por meio de relatório técnico, elaborado para consumo interno e atualizado periodicamente, que encontra-se em sua 6ª versão (0016040321). Das vacinas candidatas em desenvolvimento que estão em fase de ensaios clínicos, a vacina AZD1222 (também conhecida como ChAdOx1 n-Cov) desenvolvida pela Universidade de Oxford em parceria com a AstraZeneca é uma das mais avançadas. Este posicionamento está de acordo com a prospecção de vacinas contra SARS-CoV-2 que já estava sendo realizada pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), sendo posteriormente reiterado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em Conferência do ACT Accelerator (https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/transcripts/act-accelerator-technical-update-and-press-briefing-26th-june.docx?sfvrsn=b88700e1_0).

2.3. O início das discussões desta vacina no Brasil ocorreu no contexto das articulações para a realização do estudo clínico de fase III em desenvolvimento pela Universidade de Oxford (Reino Unido), intitulado "Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante". A pesquisadora Dra. Sue Ann Costa Clemens, chefe do Global Health Institute da Universidade de Siena, Itália, em contato o Ministério da Saúde em 08 de maio de 2020, solicitou orientações referentes à regulamentação ética e sanitária para o início do estudo no país, a ser coordenado pela Dra. Lily Yin Weckx, do Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE) da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). O ensaio clínico obteve as aprovações regulatórias necessárias na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) e está em desenvolvimento no Brasil nas cidades de São Paulo, Rio de Janeiro e Salvador.

2.4. Desde a articulação do estudo no país, o MS tem contado com a cooperação técnica da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), por intermédio do Instituto Tecnológico em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos), que apresenta notória competência tecnológica e industrial na produção de vacinas, sendo um dos laboratórios oficiais do MS que fornecem insumos para a saúde pública, como kits para diagnóstico, biofármacos e vacinas para o Programa Nacional de Imunizações (PNI). O MS convidou a Fiocruz para unir esforços na avaliação da melhor forma de potencializar a participação do Brasil em iniciativas que proporcionem o acesso da população às vacinas contra SARS-CoV-2, tanto no apoio a ensaios clínicos quanto na negociação de transferência de tecnologia e produção nacional.

2.5. Nesse contexto, o MS realizou diversas reuniões com Bio-Manguinhos/Fiocruz e AstraZeneca que permitiram aprofundar a análise da viabilidade técnica e econômica para a produção nacional da vacina desenvolvida pela Universidade de Oxford/AstraZeneca. Importante ressaltar que a Fiocruz assinou acordo de confidencialidade com a AstraZeneca

17 de junho de 2020 (0015468527), solicitando um posicionamento do Governo Federal sobre a intenção em formalizar acordo, a Casa Civil convocou, em 19 de junho de 2020, uma reunião com representantes do Ministério da Saúde e do Ministério da Economia, cujo encaminhamento foi a elaboração de duas Notas Técnicas para subsidiar a tomada de decisão pelo governo brasileiro no caso da proposta da vacina da parceria Oxford/AstraZeneca: uma a ser elaborada pelo MS e a Fiocruz (Nota Técnica nº 6/2020-SCTIE/GAB/SCTIE/MS 0015386780) contendo avaliação técnica e científica acerca da vacina AZD1222 contra SARS-CoV-2 da empresa farmacêutica AstraZeneca; e uma segunda a respeito da utilização do instrumento de Encomenda Tecnológica (Etec) para compra governamental na área de Saúde, elaborada pelo Ministério da Economia (SEI nº 24053/2020/ME 0015406874).

2.15. Dessa forma, a Nota Técnica do MS/Fiocruz (Nota Técnica nº 6/2020-SCTIE/GAB/SCTIE/MS 0015386780) trouxe uma síntese das discussões relacionadas à vacina em foco, de dados técnicos do acompanhamento global das vacinas, uma análise das informações disponibilizadas pela empresa até o momento, da capacidade de produção da vacina pela Fiocruz, uma avaliação realizada pelo PNI/DEIDT/SVS/MS sobre a relevância e expectativa da vacina e uma análise de riscos frente à decisão de acordo para acesso à vacina em desenvolvimento por Oxford/AstraZeneca.

2.16. Já a Nota Técnica do Ministério da Economia (SEI nº 24053/2020/ME 0015406874) descreve a pertinência e adequação do instrumento da Etec para aquisição do esforço de pesquisa final e de escalonamento da vacina. Contextualizou-se que a Etec trata de processo de compra pública que visa a encontrar solução para determinado problema por meio do desenvolvimento tecnológico ou quaisquer outras situações em que exista risco tecnológico envolvido. A Nota ainda exemplifica que toda compra pública possui algum nível de risco, entretanto somente a Etec possui risco tecnológico, como é o caso específico da encomenda da vacina. Por fim, dispõe sobre normativas para utilização e descreve a utilização segura pela administração pública.

2.17. Sendo assim, a avaliação estratégica para tomada de decisão pelo governo brasileiro em relação ao acordo com a AstraZeneca incluiu: acesso seguro, eficaz e oportuno da vacina para população brasileira, diante da demanda global de vacina; trata da candidata a vacina em estágio mais avançado de desenvolvimento no mundo; realização de ensaios clínicos para vacinas contra SARS-CoV-2 no Brasil, levando em consideração as características da população brasileira; fortalecimento do complexo industrial público nacional, tendo em vista a autonomia nacional por meio de cooperação com a Fiocruz/Bio-Manguinhos; possibilidade de utilização do instrumento de Encomenda Tecnológica (Etec), em conformidade com a Lei da Inovação (Lei nº 10.973/2004 e Lei nº 13.243/2016) e seu Decreto regulamentador (Decreto nº 9.283/2018); e reuniões realizadas com outras empresas desenvolvedoras de vacinas.

2.18. Além disso, considerou-se o impacto da pandemia no cenário econômico nacional e mundial, bem como o potencial efeito da vacina na redução das consequências da pandemia sobre a economia brasileira. O Fundo Monetário Internacional[1], ao publicar o *World economic outlook update* de junho de 2020, anunciou o cenário como "Uma crise como nenhuma outra, uma recuperação incerta" e estimou uma contração na economia mundial de 4,9%. O Banco Mundial, em seu relatório[2] sobre Perspectivas Econômicas Globais publicado em junho de 2020, estimou uma contração da economia brasileira em 8%. De acordo com projeções do IPEA, a queda da economia brasileira é projetada em 6% para 2020[3].

2.19. Em razão do avanço das discussões técnicas entre órgãos do Governo Federal com a empresa AstraZeneca, em 22 de junho de 2020 (0015468542), o Diretor-Executivo da empresa AstraZeneca, Jorge Mazzei, enviou proposta ao Ministério da Saúde para viabilização da produção da vacina no país, na qual foi sinalizada a disponibilidade inicial de fornecimento do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) à Fiocruz, equivalente a 30,4 milhões de doses da potencial vacina, no valor de U\$ 50 milhões, sendo metade fornecido em dezembro de 2020 e o restante em janeiro de 2021. Na proposta, constou também o valor de U\$ 30 milhões para processamento final da vacina pela Fiocruz, conforme estimativa média dos custos de produção, e U\$ 25 milhões para o acordo de licenciamento da vacina, totalizando U\$ 105 milhões, assumidos a risco, sem que haja garantia de sucesso do desenvolvimento da vacina, que está com estudos clínicos ainda em andamento.

2.20. Em 24 de junho de 2020, em nova comunicação, a empresa informou que seria necessário incrementar o valor referente às 30,4 milhões de doses em U\$ 22 milhões, totalizando U\$ 72 milhões nesta etapa, em razão de novos comprometerimentos junto a outros países de parcelas crescentes da produção do IFA e de restrições de exportação implementadas por autoridades de alguns dos locais de fabricação do IFA. A proposta final perfaz o montante de U\$ 127 milhões, sem margem de lucro durante o período da pandemia (0015468542).

2.21. Diante dos fatos apresentados e de todas as análises técnico-científicas e de viabilidade de produção nacional realizadas, o Ministro de Estado da Saúde Interino, Eduardo Pazuello, respondeu a carta do Embaixador Britânico, em 26 de junho de 2020 (Ofício 743 0015478345), sinalizando a

intenção de avançar nas negociações junto à empresa, buscando evitar que a população brasileira seja privada do acesso a uma vacina para SARS-CoV-2 em tempo oportuno, frente à grande demanda global. O MS oficializou interesse tanto para licenciamento da tecnologia de produção quanto para aquisição do IFA necessário para a produção de 30,4 milhões de doses da vacina e posterior aquisição adicional do IFA em quantidade equivalente à produção de 70 milhões de doses, caso se confirmem os resultados dos ensaios clínicos em andamento, comprovando-se a eficácia e segurança da vacina e a obtenção do registro do produto no Brasil.

2.22. Ainda em 26 de junho de 2020, o Decit/SCTIE/MS solicitou mais informações técnicas para acompanhar o desenvolvimento da vacina pela AstraZeneca (0016052896), devidamente respondidas em 17 de julho de 2020 (0016052896). O documento contendo as respostas caracteriza-se por ser sigiloso. Posteriormente, em 20 de julho de 2020, atualizações sobre a publicação dos dados preliminares do estudo clínico de fase I/II com a vacina (0016052969) foram enviadas ao MS. O estudo foi publicado no periódico *The Lancet*, e está disponível no endereço eletrônico [https://www.thelancet.com/lancet/article/S0140-6736\(20\)31604-4](https://www.thelancet.com/lancet/article/S0140-6736(20)31604-4).

2.23. Ressalta-se que esforços coletivos estão sendo necessários para a viabilidade desta ação de Estado, que envolvem diversos órgãos governamentais além do Ministério da Saúde. Nesse sentido, para auxiliar na execução da referida decisão de Estado, em 06 de julho de 2020, a SCTIE/MS reuniu-se com Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS), Consultoria Jurídica (CONJUR/MS), Secretaria Executiva (SE/MS), Assessoria de Assuntos Internacionais (AISA/GM/MS), Diretoria de Integridade (DINTEG/MS), Casa Civil, Tribunal de Contas da União (TCU), Controladoria Geral da União (CGU), Instituto de Pesquisa Econômica e Aplicada (Ipea), Fiocruz, Ministério da Relações Exteriores (MRE), Ministério Público Federal (MPF) e Ministério da Economia para discussão sobre Encomenda Tecnológica e análise de viabilidade desta ferramenta.

2.24. Consequentemente, o Ipea por meio da Diretoria de Estudos e Políticas Setoriais de Inovação e Infraestrutura elaborou a Nota Técnica n. 71 "Vacina para o novo coronavírus: um caso clássico de encomenda tecnológica" (processo SEI nº 03001.002236/2020-11, Nota Técnica nº 71 - Diset/IPEA 0015678434), que apresenta elementos de racionalidade econômica que permitem afirmar que o instrumento denominado Encomenda Tecnológica (Etec) é o mais adequado a esse fim, corroborando assim as decisões tomadas pelo MS.

2.25. É importante destacar que a Fiocruz constituiu um comitê científico de acompanhamento técnico desse projeto, instituído pela Portaria nº 5542, de 17 de julho de 2020 (0016053055), que entre as atribuições estão avaliar documentos técnicos científicos sobre o desenvolvimento tecnológico da vacina, os ensaios clínicos e o processo de incorporação tecnológica; avaliar a aquisição ou absorção de tecnologias de terceiros ou o desenvolvimento de colaborações ou parcerias para o desenvolvimento de tecnologias relacionadas ao combate à Covid-19; e elaborar pareceres técnicos científicos, para subsidiar a Presidência da Fiocruz nesses temas.

2.26. Na sequência, em resposta ao ofício do Senhor Ministro Interino da Saúde (0015478345), Eduardo Pazuello, datado de 26 de junho, a AstraZeneca manifestou-se em 23/07/2020 (0015896539), reiterando o compromisso de volume do IFA planejado para dezembro de 2020 e janeiro de 2021, bem como a disponibilização das equipes necessárias à transferência de conhecimento para produção local da vacina acabada. Entretanto, alertou que caso o Brasil optasse por aguardar a confirmação dos resultados clínicos do estudo para a aquisição adicional de 70 milhões de doses de IFA, a perspectiva de entrega seria apenas para o terceiro trimestre de 2021. Nesse contexto, tendo em vista a projeção inicial necessária para atendimento aos grupos prioritários de vacinação para Covid-19, realizada pelo PNI e disponível na Nota Técnica 6 (0015386780), decidiu-se pelo escalonamento imediato de 100 milhões de doses à população brasileira.

2.27. Dando continuidade às tratativas, a Fiocruz e a AstraZeneca assinaram, em 31/07/2020, o Memorando de Entendimento (MoU) (0016020076), que garante os termos e condições econômicas e tecnológicas que norteiam o Contrato de Encomenda Tecnológica (Etec) para vacina contra a Covid-19 e o Contrato de Transferência de Tecnologia de Produção da Vacina (CTT). O contrato Etec estabelecerá, em cláusula vinculante ao contrato CTT, o direito sobre a transferência integral da tecnologia à Fiocruz, de modo que, além de assegurar rapidamente o abastecimento e a produção inicial de 100,4 milhões de doses de vacina acabada a partir de Insumo (IFA) fornecido pela AstraZeneca, garante domínio da tecnologia para a produção autônoma dessa vacina, já a partir do primeiro semestre de 2021, e permite o desenvolvimento de outras vacinas. Este direito garante a necessária autonomia e soberania em ação sensível e estratégica para o SUS. A ordem cronológica de assinatura primeiramente da Etec e na sequência do CTT, justificam-se pela fase em que se encontra a tecnologia, ainda em processo de escalonamento. Somente superada essa fase, as partes terão condições de detalhar, no nível de projetos dessa natureza, todas as informações necessárias para a transferência e incorporação da tecnologia pela Fiocruz. Cabe salientar, no entanto, que

informações técnicas já estão sendo liberadas pela AstraZeneca para que a Fiocruz inicie compras dos equipamentos para produção tanto na primeira fase (com IFA importado) quanto na segunda (produção integral da vacina na Fiocruz).

2.28. Para viabilização do referido esforço de desenvolvimento e produção da vacina contra à Covid-19, o MS encaminhou à Secretaria de Orçamento Federal solicitação de Medida Provisória (MP) para crédito orçamentário extraordinário (processo SEI nº 25000.104076/2020-96).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

3.1. Diante do avanço da pandemia no Brasil e considerando o risco de a população brasileira ser privada do acesso a uma possível vacina em tempo oportuno, o Governo Federal decidiu pelo estabelecimento de Encomenda Tecnológica (Etec) para o desenvolvimento da vacina AZD1222/ChAdOx1 nCoV-19 no Brasil, delegando à Fiocruz a negociação e assinatura dos contratos necessários para garantir o abastecimento e produção da vacina para o SUS de forma célere.

3.2. A análise técnica realizada pelo Ministério da Saúde e pela Fiocruz, embasada em notas técnicas produzidas pelo Instituto de Pesquisa Econômica e Aplicada (Ipea) e pelo Ministério da Economia, considerou importante e oportuna a referida Etec, a fim de viabilizar e acelerar o processo de pesquisa e desenvolvimento (P&D) da vacina contra a Covid-19, no âmbito das ações para o enfrentamento da Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) decorrente de infecção humana pelo novo coronavírus.

3.3. Essa ação do Governo Federal significa um avanço para o desenvolvimento de tecnologia nacional de importância estratégica e imprescindível para proteção da população brasileira. O risco tecnológico é uma das premissas básicas para realização da Etec e elemento intrínseco ao processo de P&D e faz-se presente devido à urgência pela busca de uma solução efetiva para manutenção da saúde pública e redução dos impactos negativos em saúde, sociais e econômicos.

PRISCILLA AZEVEDO SOUZA

Coordenadora Geral de Ações Estratégicas em Pesquisa Clínica - Substituta
Ministério da Saúde

CAMILE GIARETTA SACHETTI

Diretora do Departamento de Ciência e Tecnologia
Ministério da Saúde

HÉLIO ANGOTTI NETO

Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Ministério da Saúde

ARNALDO CORREIA DE MEDEIROS

Secretário de Vigilância em Saúde
Ministério da Saúde

FLAVIO WERNECK NOCE DOS SANTOS

Assessor de Assuntos Internacionais em Saúde
Ministério da Saúde

ANTÔNIO ELCIO FRANCO FILHO

Secretário-Executivo
Ministério da Saúde

MÁRIO SANTOS MOREIRA

Vice-Presidente de Gestão e Desenvolvimento Institucional
Fundação Oswaldo Cruz

NÍSIA TRINDADE LIMA

Presidente da Fundação Oswaldo Cruz

BRUNO MONTEIRO PORTELA

Secretário especial adjunto da Secretaria Especial de Produtividade, Emprego e Competitividade
Ministério da Economia

ANDRÉ TORTATO RAUEN

Diretor de Estudos e Políticas Setoriais de Inovação e Infraestrutura
Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada

[1] International Monetary Fund [Internet]. World Economic Outlook Update, June 2020. Disponível em: <https://www.imf.org/en/Publications/WEO/Issues/2020/06/24/WEOUpdateJune2020>. Acesso em 04/08/2020.



NOTA INFORMATIVA Nº 1/2020-CGPLIN/DECIT/SCTIE/MS

1. OBJETO

1.1. Trata-se de Nota Informativa, complementar à Nota Técnica conjunta nº 25/2020-CGPLIN/DECIT/SCTIE/MS (0016051533), na qual serão abordados os dados e as informações técnicas e científicas, especialmente no que se refere à pesquisa, ao desenvolvimento, à inovação, à produção e ao acesso a vacinas, que foram apresentados como subsídio à tomada de decisão do Governo Federal acerca da vacina AZD1222/ChAdOx1 n-Cov-19, desenvolvida pela Universidade de Oxford em parceria com a empresa AstraZeneca.

2. INTRODUÇÃO

2.1. O objetivo da presente Nota Informativa é reunir de forma clara e coesa os elementos relacionados ao processo de avaliação das vacinas para Covid-19, constantes dos autos dos processos 25000.088190/2020-61, 03001.002236/2020-11 e 19687.104268/2020-28, que culminaram na decisão do Governo Federal de manifestar a intenção em firmar parceria com a empresa AstraZeneca, formalizada por meio do Ofício nº 743/2020/DATDOF/CGGM/GM/MS (0015478345), endereçado pelo Ministro de Estado da Saúde Interino, Eduardo Pazuello, ao Embaixador Britânico no Brasil, Vijay Rangarajan, e ao Presidente da AstraZeneca, Fraser Hall, em 26 de junho de 2020.

2.2. É importante mencionar que a motivação para a elaboração da presente Nota Informativa complementar decorre das reuniões e do alinhamento havido com a Diretoria de Integridade (Dinteg) do Ministério da Saúde (0016876264), registrado no processo NUP 25000.114383/2020-85. Entendeu-se oportuna a elaboração da presente Nota, reduzindo-se a termo as discussões técnicas e científicas previamente ocorridas e primando-se pela transparência e devida instrução processual, razão pela qual foram inseridas nos autos do processo as memórias de reuniões, mesmo aquelas não citadas nesse processo, além de outros documentos que subsidiaram o Governo Federal na referida tomada de decisão (0017355988).

2.3. A priori, há que se reconhecer que as discussões sobre o desenvolvimento de vacinas contra o SARS-CoV-2, de modo geral, iniciaram-se no âmbito do Departamento de Ciência e Tecnologia da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (Decit/SCTIE/MS), na medida em que, ao princípio, o processo de acompanhamento das vacinas limitava-se ao monitoramento das publicações e das pesquisas científicas em desenvolvimento. Essa responsabilidade do Departamento visa ao cumprimento de suas competências normativas e regimentais acerca das evidências científicas na área da saúde, dispostas no Art. 32 do Decreto nº 9.795, de 17 de maio de 2019 (Brasil, 2019), que, dentre outras disposições, elenca as competências no âmbito do Ministério da Saúde.

2.4. Todavia, é relevante também apontar que o processo para o acesso final a uma vacina, desde a pesquisa até a fase de vacinação da população, engloba uma complexa série de atos e procedimentos administrativos que são executados, acompanhados, avaliados, coordenados e monitorados por diferentes órgãos e instituições da administração direta e indireta do Governo Federal.

2.5. No caso específico da Covid-19, diante do contexto sanitário e socioeconômico causado pela pandemia, todas essas etapas que seriam executadas de forma consecutiva têm sido realizadas concomitante e em paralelo, colimando à disponibilização de uma vacina segura e eficaz em tempo oportuno.

2.6. Essa premência de saúde pública tem se refletido no trabalho das áreas técnicas do Ministério da Saúde, que, em situações rotineiras, também trabalhariam de forma consecutiva, mas que, na atual situação extraordinária, precisam atuar simultaneamente.

2.7. Sem pretensão de esgotar as atribuições dos demais órgãos da administração federal e a fim de exemplificar a complexidade dos processos internos, é importante aludir às áreas do Ministério da Saúde envolvidas nas ações relacionadas a vacinas para Covid-19 e suas respectivas competências, de acordo com o Decreto nº 9.795, de 17 de maio de 2019 (Brasil, 2019):

- Departamento de Ciência e Tecnologia da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde: é responsável por coordenar e executar as ações do Ministério da Saúde no campo de pesquisa e desenvolvimento em saúde e articular-se intersecretorialmente no âmbito do Sistema Nacional de Ciência e Tecnologia; coordenar o processo de gestão do conhecimento em ciência e tecnologia em saúde, com vistas à utilização do conhecimento científico e tecnológico em todos os níveis de gestão do SUS; promover, em articulação com instituições de ciência e tecnologia e agências de fomento, a realização de pesquisas estratégicas em saúde.
- Coordenação-Geral do Complexo Industrial da Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde: é responsável por coordenar e estabelecer métodos e mecanismos para a análise da viabilidade de custo efetividade de empreendimentos públicos no Complexo Industrial da Saúde; promover ações de implementação de parcerias público-privadas no desenvolvimento tecnológico e na inovação na área de saúde; propor acordos e convênios com entidades e órgãos da administração pública, direta e indireta, do terceiro setor e do setor privado para a implementação das diretrizes e a consolidação da Política Nacional de Saúde, no que diz respeito ao Complexo Industrial da Saúde.
- Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde: é responsável por articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e às demandas da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec); realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec.

- **Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações do Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis da Secretaria de Vigilância em Saúde:** é responsável por elaborar o esquema básico de vacinas de caráter obrigatório; normatizar, coordenar e supervisionar a utilização de imunobiológicos; prestar assessoria técnica e estabelecer cooperação com os Estados, o Distrito Federal e os Municípios na organização das ações de epidemiologia, imunização, laboratório e demais ações de prevenção e controle de doenças; definir a programação de insumos críticos na área de vigilância em saúde.
- **Secretaria-Executiva:** é responsável por assistir o Ministro de Estado na supervisão e na coordenação das atividades das Secretarias integrantes da estrutura do Ministério da Saúde e das entidades a ele vinculadas.

2.8. Em que pese o fato da avaliação feita pelo Decit/SCTIE/MS limitar-se às questões científicas, conforme atribuição supracitada, a fim de trazer clareza ao presente processo, serão referenciadas também as atribuições, documentos oficiais e manifestações de outras áreas, no intuito de instruir o processo e facilitar consultas futuras, bem como consolidar e integrar os diversos fatores relacionados aos diferentes atores que subsidiaram a tomada de decisão.

2.9. Nesse sentido, para promover uma análise qualificada nas diferentes etapas do processo de tomada de decisão, a Casa Civil articulou com os vários órgãos públicos envolvidos e interessados no processo, como o Ministério da Saúde (MS), o Ministério da Economia (ME), o Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA) e a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz).

2.10. A Fiocruz foi parceira essencial do Ministério da Saúde ao contribuir na avaliação técnico-científica e no que diz respeito às possibilidades de absorção da tecnologia e produção local de vacinas candidatas contra o SARS-CoV-2, bem como na formalização de possíveis acordos tecnológicos.

2.11. Importante destacar que a Fiocruz é uma fundação pública, vinculada ao Ministério da Saúde, que tem por finalidade desenvolver atividades nos campos da saúde, da educação e do desenvolvimento científico e tecnológico. O Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos) é a unidade da Fiocruz responsável por pesquisa, inovação, desenvolvimento tecnológico e pela produção de vacinas, reativos e biofármacos. Como laboratório oficial do Ministério da Saúde, Bio-Manguinhos conta com notória competência tecnológica e industrial na produção de vacinas voltadas ao atendimento das demandas do SUS.

2.12. O trabalho conjunto entre as áreas técnicas do Ministério da Saúde e de Bio-Manguinhos/Fiocruz foi fundamental para reunir informações visando à avaliação estratégica e à tomada de decisão pela gestão. Atualmente, a Fiocruz é a responsável pelo contrato e execução da Encomenda Tecnológica feita junto à AstraZeneca, sendo a instituição responsável por absorver a tecnologia transferida e pela futura produção da vacina AZD1222/ChAdOx1 n-Cov-19 no país.

2.13. Para facilitar o entendimento do processo de avaliação e construção dos subsídios técnicos para a tomada de decisão da gestão, esta Nota está estruturada nos seguintes tópicos:

- **Contexto da Pandemia da Covid-19:** informar o contexto em que a tomada de decisão foi tomada;
- **Vacinas - Do Desenvolvimento Científico ao Acesso:** apresentar os conceitos relacionados a vacinas, principais plataformas tecnológicas, etapas do desenvolvimento, aspectos regulatórios e produção nacional;
- **Dados Técnicos e Científicos sobre Vacinas contra SARS-CoV-2:** relatar o status do desenvolvimento global vacina contra a Covid-19, as principais informações obtidas por meio das publicações científicas, análise de outros órgãos e tratativas com as empresas farmacêuticas, à época da decisão do MS;
- **Encomenda Tecnológica para viabilização de vacina contra Covid-19:** registrar o processo de escolha desta modalidade de contratação; e
- **Cenário técnico-científico das vacinas em desenvolvimento contra a Covid-19:** relatar a avaliação realizada à luz dos dados técnicos e científicos disponível à época (até 26/06) que subsidiou a tomada de decisão.

3. CONTEXTO DA PANDEMIA DA COVID-19

3.1. A pandemia decorrente da infecção humana pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) tem causado impactos com prejuízos globais de ordem social e econômica tendo sido, até esta data, o maior desafio de saúde pública dos últimos cem anos (Nicola et al, 2020). Em todo o mundo, as ações têm sido concentradas para salvar vidas e promover o retorno seguro das atividades econômicas.

3.2. Por se tratar de agravo novo, há um esforço concentrado da comunidade científica internacional no intuito de entender a história natural da doença, bem como de desenvolver tecnologias para seu tratamento e prevenção. Globalmente, as crises sanitária e humanitária demandam respostas rápidas, consistentes, assertivas e sustentáveis para sua superação. Uma grande mobilização global tem ocorrido a fim de conter a propagação do vírus e deter o agravamento dos impactos socioeconômicos.

3.3. O Painel de Monitoramento da Organização Mundial de Saúde (OMS), com dados atualizados em 30/09/2020, indica que há, no mundo, mais de 33 milhões de casos confirmados de coronavírus e mais de 1 milhão de mortes devido à Covid-19 (WHO, 2020a). Dados do Painel do Coronavírus do Ministério da Saúde do Brasil, atualizado em 21/09/2020, informam que, nesta data, houve no Brasil 4,8 milhões de casos confirmados e mais de 143 mil mortes em decorrência da Covid-19 (Brasil, 2020a).

3.4. Da perspectiva da saúde pública, registram-se demandas excepcionais por serviços e insumos de saúde. O cenário agrava-se pela inexistência de tratamento farmacológico cientificamente comprovado por ensaios clínicos randomizados, tipo de estudo considerado padrão-ouro. Adicionalmente, medidas não farmacológicas vêm sendo estudadas e implementadas, a fim de mitigar a disseminação do contágio, sem, todavia, interrompê-lo completamente.

3.5. Da perspectiva econômica, entidades como o Banco Mundial e o Fundo Monetário Internacional (FMI) publicaram estimativas de contração da economia nacional e global (World Bank, 2020; IMF, 2020). No Brasil, em 1º de setembro de 2020, a Agência IBGE de Notícias (Brasil, 2020b), publicou:

(...) O Produto Interno Bruto (PIB) caiu 9,7% no segundo trimestre de 2020 (comparado ao primeiro trimestre de 2020), na série com ajuste sazonal. Em relação a igual período de 2019, o PIB caiu 11,4%. Ambas as taxas foram as

quedas mais intensas da série, iniciada em 1996. No acumulado dos quatro trimestres terminados em junho, houve queda de 2,2% em relação aos quatro trimestres imediatamente anteriores. (...)

(...) Essa foi a queda mais intensa da série histórica, iniciada em 1996. Entre os segmentos, a maior queda foi na Indústria (-12,3%), seguida por Serviços (-9,7%). A Agropecuária apresentou variação positiva de 0,4%. (Brasil, 2020b)

3.6. Para demonstrar a dimensão do problema socioeconômico enfrentado e seus impactos, cabe citar a Nota Informativa da Secretaria de Política Econômica do Ministério da Economia (SPE/ME), publicada em maio de 2020, sobre os impactos econômicos da crise causada pelo novo coronavírus, relacionando-os diretamente à determinação do isolamento social e da paralisação do setor produtivo (Brasil, 2020c):

(...) Os custos imediatos foram estimados a partir de um levantamento detalhado de informações para os 128 produtos da Tabela de Recursos e Usos do IBGE. O valor obtido é de R\$ 20 bilhões por semana durante a paralisação.

Considerando o cenário de retomada cíclica até o segundo trimestre de 2021, reduções estruturais no nível do PIB de longo prazo de 5%, em comparação com o cenário de nenhum impacto no longo prazo, reduzirão o PIB semanalmente em quase R\$ 5,0 bilhões no segundo semestre e em R\$ 7,5 bilhões em 2021. Esses valores tendem a ser muito piores caso consideremos um período de paralisação maior que até 31 de maio. (Brasil, 2020c)

3.7. Desde as primeiras informações sobre a dispersão da doença na China, ainda em 2019, o Ministério da Saúde tem avaliado e implementado as ações necessárias para mitigar os efeitos negativos da introdução do vírus no país. Em 30 de janeiro de 2020, foi declarado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) que o surto do novo coronavírus constituía uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) (WHO, 2020b). Logo a seguir, foi publicada a Portaria nº 188, de 3 de fevereiro de 2020, que declarou Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) em decorrência da Infecção Humana pelo novo Coronavírus (BRASIL, 2020d). Desde então, o Ministério da Saúde, bem como outros órgãos do Poder Executivo Federal, vem tomando uma série de decisões visando ao enfrentamento da pandemia. Todos os atos oficiais relacionados ao coronavírus, bem como as atividades desenvolvidas pelo MS e informações atualizadas sobre a pandemia, podem ser consultadas na página do Ministério da Saúde dedicada à temática (<https://coronavirus.saude.gov.br/>) (Brasil, 2020e).

3.8. Nesse sentido, o Decit/SCTIE/MS, no âmbito de suas atribuições, dentre outras ações de apoio ao desenvolvimento científico e tecnológico para combater à pandemia, tem realizado o monitoramento do desenvolvimento clínico das vacinas para SARS-CoV-2 e o acompanhamento diário das respectivas publicações, por meio dos Infomes Diários de Evidências (Brasil, 2020f), disponibilizados no link: <https://coronavirus.saude.gov.br/profissional-gestor#evidencias-cientificas>.

3.9. As vacinas impactam a sociedade, tanto do ponto de vista sanitário como socioeconômico. A vacinação em massa evita, atualmente, ao menos quatro mortes por minuto no mundo, segundo estimativas da OMS e gera economia equivalente a R\$ 250 milhões por dia (Ozawa et al, 2017). Assim, diante do quadro de Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII), a busca por uma vacina efetiva e segura contra o coronavírus tomou-se um dos principais objetivos de pesquisadores e gestores em saúde em todo o mundo.

4. VACINAS - DO DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO AO ACESSO

4.1. Da perspectiva da saúde pública e socioeconômica, o desenvolvimento de uma vacina segura e eficaz para a população é uma das mais importantes ações de combate à Covid-19.

4.2. Considerando os princípios e diretrizes do SUS, o acesso a vacinas revela-se como parte integrante do direito à saúde, uma vez que se trata de uma tecnologia com excelente perfil de custo-benefício. Logo, ao prevenir doenças, muitas incapacitantes e letais, a vacina revela-se como bem público.

4.3. Nesse sentido, o desenvolvimento de uma vacina segura e eficaz contra o SARS-CoV-2 é uma prioridade diante da pandemia, uma vez que a imunização deve ser capaz de prevenir, conter e interromper a transmissão do novo coronavírus. A imunização da população salvará vidas como também terá papel crucial em evitar o agravamento da crise econômica e social.

4.4. Em circunstâncias normais, o tempo para o desenvolvimento completo de uma vacina para uso em humanos leva, pelo menos, 15 a 20 anos e envolve diversas fases de avaliação (Bregu et al., 2011). A partir do conhecimento acumulado com os coronavírus SARS-CoV (causador da síndrome respiratória aguda grave) e MERS-CoV (causador da síndrome respiratória do Oriente Médio), responsáveis por epidemias anteriores, foi possível acelerar o desenvolvimento de uma vacina contra o SARS-CoV-2, tendo em vista que são vírus pertencentes à mesma família.

4.5. Assim, diante da emergência global, estima-se que o desenvolvimento da vacina contra o SARS-CoV-2 ocorra no menor tempo possível, sem descuidar do fundamental cumprimento de todas as etapas de desenvolvimento de pesquisa conforme as regulamentações nacionais e internacionais (Deb et al., 2020).

4.6. Visando a uma melhor compreensão de todo o processo envolvido no desenvolvimento de vacinas, desde a concepção de uma vacina e sua fase inicial da pesquisa científica em laboratórios até a aprovação regulatória para registro, e as etapas seguintes relacionadas ao acesso e disponibilização da vacina nas unidades de saúde para a vacinação da população, a seguir são apresentadas as principais etapas e atores envolvidos nesse processo.

Figura 1. Representação esquemática resumida das etapas de desenvolvimento e aprovação regulatória de uma vacina.

Art. 19-T. São vedados, em todas as esferas de gestão do SUS:

I - o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamento, produto e procedimento clínico ou cirúrgico experimental, ou de uso não autorizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA;

II - a dispensação, o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamento e produto, nacional ou importado, sem registro na Anvisa."

Art. 19-U. A responsabilidade financeira pelo fornecimento de medicamentos, produtos de interesse para a saúde ou procedimentos de que trata este Capítulo será pactuada na Comissão Intergestores Tripartite."

4.13.2.2. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011 (Brasil, 2011b), dispõe sobre a composição, competências e funcionamento da Conitec, sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e dá outras providências.

4.13.2.3. Cabe destacar que, segundo o artigo 29 do Decreto supracitado, o Ministro de Estado da Saúde poderá, em caso de relevante interesse público, mediante processo administrativo simplificado, determinar a incorporação ou alteração pelo SUS de tecnologias em saúde.

4.13.3. Programa Nacional de Imunizações – PNI

4.13.3.1. O MS, por meio do Programa Nacional de Imunizações (PNI), oferece, no Calendário Nacional de Vacinação, todas as vacinas recomendadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS), além de imunobiológicos especiais de alto custo financeiro, para grupos em situação de maior risco, com um rígido controle de qualidade que segue os padrões dos mais eficientes e confiáveis programas de vacinação do mundo.

4.13.3.2. No caso de uma vacina já registrada no Brasil e incorporada ao SUS, cuja pactuação do financiamento tripartite seja pela aquisição de responsabilidade do MS, isto é, de aquisição centralizada e distribuição pelo MS às Secretarias Estaduais de Saúde, destaca-se o papel fundamental do Programa Nacional de Imunizações (PNI) (Brasil, 2014).

4.13.3.3. No âmbito da organização das ações de imunização, o PNI elabora documentos técnicos contendo orientações sobre os produtos, quanto ao logística de distribuição, considerando as características da vacina (p.ex. condições de armazenamento e prazo de validade), a população-alvo que a receberá, o esquema de vacinação e respectivo número de doses, os estoques necessários para atingir a cobertura vacinal satisfatória, entre outros. Em paralelo, são elaboradas campanhas publicitárias para veiculação na mídia, com orientações e convocando a população a comparecer aos serviços de saúde para a vacinação. Também são elaborados documentos técnicos para a promoção do acesso e do uso racional da vacina, orientando profissionais de saúde, gestores e população quanto à importância da adesão à vacinação.

4.13.4. Produção Nacional de Vacinas

4.13.4.1. A produção de vacinas é um processo de alta complexidade e especificidade em toda a sua cadeia produtiva. O Brasil é reconhecido internacionalmente por sua expertise no campo da produção em larga escala e exportação de vacinas. De acordo com a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), além de distribuir 25 tipos de vacinas gratuitamente, o país ainda se destaca pelo fato de exportar vacinas para mais de 70 países. Os dois institutos públicos de referência, que respaldam essas marcas, são a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), responsável pelo Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos), e o Instituto Butantan. Ambos institutos são responsáveis por pesquisar novas tecnologias, além de desenvolver e produzir vacinas em território nacional para abastecimento da rede SUS.

4.13.4.2. Com foco em inovação tecnológica, Bio-Manguinhos dispõe de instalações que atendem às legislações vigentes e às exigências de Boas Práticas de Fabricação (BPF), bem como a certificação de qualidade de seus laboratórios, com serviços tecnológicos voltados ao desenvolvimento de novos produtos com confiabilidade de resultados. Atualmente, o Instituto é responsável pela produção das vacinas de vírus atenuado, como a DTP-Hib (difteria, tétano e coqueluche - DTP; Haemophilus influenzae do sorotipo B - Hib), Tetravalente Viral, Poliomielite Oral, Febre Amarela, Rotavírus Humano e Tríplice Viral, e vacinas de vírus inativado, como a de Poliomielite Inativada (Fiocruz, 2018).

4.13.4.3. Já o Instituto Butantan, produz atualmente vacinas de vírus inativado, como a influenza trivalente sazonal, DTP, raiva inativada e hepatite A; vacina baseada em subunidade proteica, como a de hepatite B recombinante; e vacina baseada em proteína recombinante, como a de HPV. Além disso, outros projetos de vacinas contra vírus estão em desenvolvimento para solicitação de registro na Anvisa, como a vacina contra influenza H7N9 e influenza tetravalente, ambas inativadas, e contra o vírus da dengue, atenuada (Instituto Butantan, 2020).

4.13.4.4. O investimento no Complexo Industrial da Saúde promove a estruturação, desenvolvimento e consolidação de laboratórios nacionais, viabilizando a produção tanto de medicamentos e insumos quanto de vacinas (Brasil, 2017) e promovendo a independência tecnológica do país em relação a estas tecnologias. Nesse sentido, ressalta-se o papel da Coordenação-Geral do Complexo Industrial da Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde em relação ao fomento ao Complexo Industrial da Saúde.

5. DADOS TÉCNICOS E CIENTÍFICOS SOBRE VACINAS CONTRA SARS-COV-2

5.1. O Dicit/SCTIE/MS vem realizando, desde abril de 2020, o monitoramento técnico e científico do cenário global de desenvolvimento científico de vacinas contra o SARS-CoV-2. Este Relatório Técnico encontra-se em sua 10ª atualização e apresenta o cenário global das vacinas, com detalhamento de informações técnicas e científicas de cada candidata à vacina contra o SARS-CoV-2 em fase clínica de desenvolvimento, tais como: desenvolvedor, país, nome da vacina, plataforma tecnológica (tipo de vacina), fase de desenvolvimento, registros dos ensaios clínicos disponibilizados em plataforma específica, detalhes dos ensaios clínicos e publicações científicas. Todas as versões desse monitoramento encontram-se anexadas (0017307781) no processo SEI 25000.088190/2020-61.

5.2. Para a elaboração do relatório técnico são utilizadas as informações disponibilizadas em bases de dados, repositórios, relatórios de consórcios e entidades internacionais, *press releases* (comunicado de imprensa) das empresas e institutos de pesquisa que anunciam testes com as vacinas, tais como:

- "Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines", disponibilizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em seu site eletrônico;
- "COVID-19 vaccine development pipeline", disponibilizado pela London School of Hygiene & Tropical Medicine;

desenvolvimento, a única nova vacina que até aquele momento tinha aprovação ética da Conep, em 03 de junho de 2020 (0017355988 p.169-240) (Brasil, 2020i), para iniciar o ensaio clínico no Brasil, com inclusão do primeiro paciente em 20 de junho de 2020.

5.5. Artigos Científicos identificados no Relatório Técnico de Vacinas publicados em periódicos até 26 de junho de 2020.

5.5.1. De acordo com a OMS (2004), a pesquisa é elemento-chave para fortalecer os sistemas de saúde, uma vez que geram descobertas e evidências científicas que possuem grande potencial para melhorar a assistência à população. Os artigos científicos publicados em periódicos revisados por pares são recursos importantes e reconhecidos para a comunicação dos resultados de pesquisa.

5.5.2. No que tange às informações científicas relacionadas à pandemia pelo novo coronavírus, ressalta-se que esse processo não pode significar o aceite pela comunidade científica de qualquer resultado, uma vez que devem ser mantidos e buscados diversos elementos imprescindíveis da pesquisa e da comunicação de resultados, como a qualidade, a transparência e a reprodutibilidade da informação. Presencia-se o chamado *fast track* das publicações científicas, reduzindo-se o tempo entre a submissão e a publicação dos manuscritos em revistas científicas (Carvalho, 2020).

5.5.3. Toda pesquisa deve ser conduzida e norteada por um método científico reprodutível, observados os preceitos de boas práticas éticas e regulatórias. Tal processo é demorado, podendo levar vários meses, e exige um esforço significativo da equipe envolvida na pesquisa (Leite, 2009). Quanto à divulgação dos resultados de pesquisas, é relevante contextualizar o processo de publicação de um artigo científico (*paper*). No momento em que uma versão final do artigo é obtida (manuscrito), inicia-se o processo de pesquisar uma revista científica (periódico) que seja afeta ao tema e que tenha credibilidade pela comunidade científica (pelos pares). Existem rankings das revistas científicas que levam em consideração diversos fatores como tempo de existência, política e corpo editorial, fator de impacto, periodicidade e confiança adquirida junto à comunidade científica. Na área da saúde, podem ser citadas algumas revistas de prestígio: *The Lancet*, *Nature*, *New England Journal of Medicine* e *Science*.

5.5.4. Para que haja a aprovação e publicação formal em uma revista científica, os manuscritos passam por um rigoroso processo de revisão editorial, que inclui o exame minucioso denominado "revisão por pares", em que o texto é apreciado por especialistas no tema (pareceristas *ad hoc*) que balizam suas contribuições em guias de boas práticas internacionalmente aceitos e buscam identificar pontos fracos ou outras situações nas quais o manuscrito precisa de aperfeiçoamento. Após as rodadas de ajustes solicitadas pelos editores, chega-se a uma versão final aprovada e que aguardará a publicação em edição da revista.

5.5.5. Nos últimos anos, tem crescido a importância de abreviar o tempo de todo esse processo. Uma modalidade de divulgação dos resultados de pesquisa que tem se tomado bastante comum é a disponibilização do manuscrito no formato de "pré-impressão" (denominado de *preprint*). Existem plataformas específicas para tanto, como a [bioRxiv](#) e a [medRxiv](#). Isso permite que outros cientistas, tomadores de decisão e sociedade em geral apreciem, discutam e comentem as descobertas imediatamente. Cabe frisar que esse manuscrito no formato de *preprint* não passou por todo o processo de revisão por pares e a consequente aprovação por uma revista científica. Portanto, pondera-se que os *preprints* estão sujeitos a erros e podem relatar informações que ainda não foram aceitas ou endossadas pela comunidade científica (Berg, 2020).

5.5.6. Essas pré-impressões oferecem uma oportunidade de acelerar a disseminação de descobertas científicas, especialmente nos contextos em que há urgência para a disponibilização de informações das descobertas científicas. Como exemplo, citam-se as situações dos surtos de Ebola e Zika, em que a disponibilização de *preprints* foi bastante relevante para apoiar decisões difíceis (Johansson, 2018).

5.5.7. Considerando os prazos para a viabilização da comunicação científica e os avanços sem precedentes presenciados para a descoberta de uma vacina que interrompa a pandemia, mesmo assim há um interstício de tempo entre o que está relatado na comunidade científica e o estágio em que uma pesquisa se encontra. No caso da pesquisa e desenvolvimento de vacinas, até que haja uma publicação no formato de artigo científico relatando, por exemplo, os resultados de ensaios clínicos de fase I, é bem provável que o estágio da pesquisa esteja em fases mais avançadas, como as fases II ou III.

5.5.8. Diante do exposto, as publicações científicas de vacinas em desenvolvimento contra SARS-CoV-2, até 26 de junho de 2020, limitaram-se às que se seguem:

- Vacina da Moderna: O manuscrito intitulado *SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Development Enabled by Prototype Pathogen Preparedness* (Corbett, 2020a) com os dados pré-clínicos de um estudo em camundongos, com a vacina baseada em plataforma de RNA denominada mRNA 1273, foram divulgados na plataforma BioRxiv, em 11 de junho de 2020. O manuscrito informa que a candidata à vacina foi capaz de induzir respostas potentes de anticorpos neutralizantes e de células T CD8, bem como protegeu contra a infecção por SARS-CoV-2 nos pulmões e no nariz de ratos sem evidência de imunopatologia.
- Vacina da Universidade de Oxford/AstraZeneca: O primeiro manuscrito, publicado na plataforma BioRxiv em 13 de maio de 2020, relata resultados de estudos pré-clínicos da vacina ChAdOx1 nCoV-19 contra a COVID-19 e intitula-se *ChAdOx1 nCoV-19 vaccination prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques* (van Doremalen et al, 2020). A vacina mostrou poder imunogênico em ratos de laboratório, suscitando resposta humoral. Com mesmo efeito em macacos Rhesus, foi observada a redução da carga viral em lavado broncoalveolar e tecidos do trato respiratório. O segundo manuscrito, em formato de *preprint*, intitulado *"Evaluation of the immunogenicity of prime-boost vaccination with the replication-deficient viral vectored COVID-19 vaccine candidate ChAdOx1 nCoV-19"* (Graham, 2020a) foi divulgado na mesma plataforma em 20 de junho de 2020, complementar ao desenvolvimento da vacina ChAdOx1 nCoV-19 iniciado em abril 2020. Os autores compararam a imunogenicidade de uma ou duas doses da vacina ChAdOx1 nCoV-19 em camundongos e porcos, a fim de definir qual o melhor esquema vacinal suficiente para induzir resposta imune contra o vírus SARS-CoV-2. Como resultados, os autores descreveram que a imunização com ChAdOx1 nCoV-19 induziu respostas robustas de células T CD4 + e CD8 + semelhantes a Th1 em porcos e camundongos. Concluem que uma imunização de reforço melhorou as respostas de anticorpos, particularmente em porcos, com um aumento significativo nos títulos neutralizantes de SARS-CoV-2.

Ministério da Saúde e de Bio-Manguinhos/Fiocruz reuniram informações visando à avaliação técnico-científica das vacinas candidatas em fase de pesquisa e desenvolvimento (P&D), que primou por aferir qual desenvolvedora dispunha de informações estratégicas que pudessem apontá-la como candidata com potencial para que uma entrega efetiva fosse realizada no âmbito da Etec.

7.3. Assim, para subsidiar a tomada de decisão do governo brasileiro, as informações técnico-científicas disponíveis à época permitiram uma análise a partir da discussão de aspectos como a plataforma tecnológica utilizada pela empresa para desenvolvimento da vacina, a fase de desenvolvimento da vacina, a disponibilidade de estudos publicados e o compartilhamento de informações adicionais às publicadas pela empresa, a realização de fase clínica da pesquisa da vacina no Brasil, o interesse da empresa em realizar transferência de tecnologia para laboratório público oficial, a apresentação de proposta de negociação com o MS e a inserção da vacina em iniciativas internacionais de acesso à vacina. Outras informações sobre os aspectos técnicos levados em consideração para esta análise estão aprofundadas na Nota Técnica nº 6/2020-SCTIE/GAB/SCTIE/MS (0015386780).

7.4. O Quadro 2 a seguir consolida as informações desses aspectos elencados para avaliação. Foram consideradas as vacinas cujos desenvolvedores contataram o Ministério da Saúde, bem como aquelas que dispunham de dados publicados no formato de manuscrito ou artigo científico até o dia 26/06/2020.

Quadro 2. Quadro com aspectos avaliados em cada uma das vacinas conforme tratativas do Ministério da Saúde e desenvolvedores até 26 de junho de 2020.

| Empresa | Janssen | Sanofi | Pfizer | Moderna | Universidade de Oxford/AstraZeneca | Inovio | Sinovac | Cansino |
|--|------------------------|---------------------|----------------|-------------------|------------------------------------|-------------------|-----------------------------|---------------------|
| Nome da vacina | Ad26COVS1 JNJ-78436735 | Sem nome | BNT162 | mRNA-1273 | AZD1222/ChAdOx1 n-Cov-19 | INO-4800 | CoronaVac (antiga PiCoVacc) | CTCOVID-19/Ad5-nCov |
| País | Bélgica | França | Estados Unidos | Estados Unidos | Reino Unido | Estados Unidos | China | China |
| Tipo de plataforma tecnológica | Vetor Viral | Subunidade Proteica | RNA | RNA | Vetor Viral | DNA | Vírus inativado | Vetor Viral |
| Fase de desenvolvimento da vacina | Fase pré-clínica | Fase pré-clínica | Fase I/II | Fase II | Fase IIb/III | Fase I | Fase I/II | Fase II |
| Publicação dos resultados de estudos | Não | Não | Não | Sim (Pré-clínico) | Sim (Pré-clínico) | Sim (Pré-clínico) | Sim (Pré-clínico) | Sim (Fase I) |
| Realização dos ensaios clínicos para vacinas contra SARS-COV-2 no Brasil | Não | Não | Não | Não | Sim | Não | Sim | Não |
| Interesse em transferência de tecnologia | Não | Não | Não | Não | Sim | N/A | Sim | N/A |
| Apresentou proposta de acordo com o MS | Não | Não | Não | Não | Sim | Não | Não | Não |
| Inserção da vacina na iniciativa COVAX Facility | Não | Não | Não | Sim | Sim | Sim | Não | Não |
| Fomento da vacina pela "Operation Warp Speed" | Sim | Não | Não | Sim | Sim | Sim | Não | Não |

7.5. Tipo de plataforma tecnológica

| Empresa | Janssen | Sanofi | Pfizer | Moderna | Universidade de Oxford / AstraZeneca | Inovio | Sinovac | Cansino |
|--------------------------------|---|--|-------------------|-----------------|--|--|------------------------------|--|
| Tipo de plataforma tecnológica | Vetor Viral Não Replicante (adenovírus humano Ad26) | Subunidade proteica (plataforma de expressão do baculovírus) | RNA (mRNA BNT162) | RNA (mRNA 1273) | Vetor Viral Não Replicante (adenovírus de chimpanzé ChAdOx1) | DNA (DNA de plasmídeo com tecnologia SynCon ®) | Vírus Inativado (Vero cells) | Vetor Viral Não Replicante (adenovírus humano Ad5) |

7.5.1. Os principais tipos de plataformas tecnológicas utilizadas na produção de vacinas estão detalhados no tópico 4.7. e no ANEXO I desta Nota Informativa.

7.5.2. As características da plataforma tecnológica de cada uma das vacinas candidatas determinam o tempo de produção necessário e o nível de adaptação exigido na planta fabril para a produção nacional. Em relação às vacinas candidatas listadas no quadro acima, destacam-se algumas observações relacionadas às plataformas tecnológicas:

7.5.3. As vacinas baseadas em vírus inativados são produzidas por processo amplamente conhecido pelo setor farmacêutico, utilizado em diferentes vacinas humanas licenciadas, inclusive algumas produzidas nas infraestruturas existentes em Bio-Manguinhos/Fiocruz e Instituto Butantan, laboratórios públicos com nível de biossegurança 3 (NB-3). Por outro lado, podem dificultar uma produção rápida pela exigência do cultivo de vírus em grandes quantidades (Lurie et al., 2020; Geels et al., 2010).

7.5.4. As vacinas baseadas em RNA mensageiro (mRNA) podem utilizar apenas a sequência de codificação das proteínas para iniciar o desenvolvimento da vacina, sem depender de cultivar o vírus por completo e com possibilidade de acelerar o processo de desenvolvimento e produção de vacinas (van Riel et al., 2020; Geels et al., 2010). Entretanto, por se tratar de tecnologia inovadora, apresenta pouca informação disponível sobre a temperatura de armazenamento e que se caracteriza por ser naturalmente instável (Dance, 2020). Estudos de novas formulações estão sendo conduzidos com vistas a viabilizar a estabilidade da vacina em temperaturas mais altas durante sua distribuição (Zhang et al., 2020). Uma fórmula de envelopamento mais adequada para a vacina dentro de nanopartículas pode garantir uma maior estabilidade da vacina (Wang et al., 2020).

7.5.5. O processo de produção de vacinas de vetor viral é realizado em ambiente de nível de biossegurança 2. Embora somente a vacina contra Ebola tenha aprovação para uso em humano, esta plataforma tem sido amplamente investigada para doenças infecciosas e câncer, dada sua maleabilidade genética, segurança e capacidade de induzir respostas de células T fortes sem a necessidade de uso de adjuvantes (Jeyanathan et al., 2020). Os adenovírus (Ad) estão entre os vetores virais mais comumente empregados, com grande quantidade de estudos pré-clínicos e clínicos avaliando sua eficácia protetora contra uma variedade de doenças infecciosas disponíveis (Rauch et al., 2018).

7.5.6. Frente ao avanço das articulações com as desenvolvedoras, à avaliação das possibilidades de escalonamento de processos, produção do

insumo farmacêutico ativo (IFA), processamento final, realização de estudos clínicos, distribuição e logística, Bio-Manguinhos/Fiocruz considerou viável a adaptação da infraestrutura para uma plataforma de vetor viral visto que demandaria menor investimento frente às demais alternativas, além de servir também para a produção de outras vacinas futuras (0017355988 p.53-76).

7.6. Fase de desenvolvimento da vacina

| Empresa | Janssen | Sanofi | Pfizer | Moderna | Universidade de Oxford / AstraZeneca | Inovio | Sinovac | Cansino |
|-----------------------------------|------------------|------------------|-----------|---------|--------------------------------------|--------|-----------|---------|
| Fase de desenvolvimento da vacina | Fase pré-clínica | Fase pré-clínica | Fase I/II | Fase II | Fase IIb/III | Fase I | Fase I/II | Fase II |

7.6.1. A avaliação técnica conjunta do MS e de Bio-Manguinhos/Fiocruz englobou um cenário de prospecção acerca dos principais projetos nacionais e internacionais sobre o desenvolvimento de vacinas, a fim de selecionar candidatas com maior probabilidade de chegada ao mercado. Dentre as diversas articulações com as desenvolvedoras de vacinas, pensando na possibilidade de garantir em tempo oportuno a oferta da vacina para a população brasileira, a vacina de Oxford/AstraZeneca se mostrou no cenário global com grande probabilidade de sucesso e estágio mais avançado de desenvolvimento científico.

7.6.2. Até a data de 26 de junho, ainda que não existissem estudos publicados com os resultados de fases clínicas mais avançadas, Oxford já apresentava registro do ensaio clínico de fase IIb/III nos repositórios *Clinical Trials*, *European Union Clinical Trials Register* e *International Standard Randomised Controlled Trial Number*, sob os registros NCT04400838, EudraCT 2020-001228-32 e ISRCTN90906759, respectivamente.

7.6.3. Reitera-se ainda posicionamento da Organização Mundial de Saúde em 26/06/2020, durante conferência do *ACT Accelerator*, na qual a cientista-chefe informou que a vacina de Oxford/AstraZeneca era a mais avançada globalmente em termos de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) (0017355988 p.259) (WHO, 2020d).

7.7. Publicação dos resultados de estudos

| Empresa | Janssen | Sanofi | Pfizer | Moderna | Universidade de Oxford / AstraZeneca | Inovio | Sinovac | Cansino |
|--------------------------------------|---------|--------|--------|-------------------|--------------------------------------|-------------------|-------------------|--------------|
| Publicação dos resultados de estudos | Não | Não | Não | Sim (pré-clínico) | Sim (Pré-clínico) | Sim (Pré-clínico) | Sim (Pré-clínico) | Sim (Fase I) |

7.7.1. A divulgação dos resultados de pesquisa em periódicos reconhecidos internacionalmente é fator importante para apresentar à sociedade e especialmente à comunidade científica os desfechos de segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina. Pautada em métodos científicos, a comunicação dos resultados de pesquisa visa a demonstrar que a pesquisa foi conduzida seguindo as melhores práticas clínicas e éticas, estando os resultados disponíveis para validação e crítica da sociedade.

7.7.2. Registra-se que, até 26 de junho, 6 candidatas elencadas no quadro acima tinham disponibilizado os resultados dos estudos, a maioria deles pré-clínicos. Apresenta-se breve síntese desses estudos, uma vez os detalhes estão apresentados no item 5.5.

7.7.3. Em 11/06/2020, foi disponibilizado em formato *preprint*, um manuscrito com os resultados de um estudo pré-clínico da candidata da Moderna. Neste estudo, a candidata à vacina foi capaz de induzir respostas potentes de anticorpos neutralizantes e de células T CD8+, bem como protegeu contra a infecção por SARS-CoV-2 nos pulmões e no nariz de ratos sem evidência de imunopatologia (Corbett et al., 2020a). Em 13/05/2020, foi disponibilizado em formato de *preprint* o primeiro manuscrito com resultados de um estudo pré-clínico da vacina de Oxford em modelos animais de camundongos e macacos rhesus, demonstrando a eficácia na prevenção de danos aos pulmões após o desafio de alta dose com SARS-CoV-2. No dia 20/06/2020, foi disponibilizado em formato de *preprint* um manuscrito com resultados de outro estudo pré-clínico com a vacina de Oxford/AstraZeneca, complementar ao desenvolvimento da vacina iniciado em abril de 2020, em que ficou demonstrada que dose única da vacina ChAdOx1 nCoV-19 induziu respostas robustas de anticorpos e células T específicas para antígenos (Graham et al., 2020).

7.7.4. Destaca-se ainda que Oxford/AstraZeneca compartilhou com o MS resultados parciais dos estudos clínicos em andamento antes mesmo de serem publicados em periódicos, sendo a desenvolvedora que mais cooperou com compartilhamento de informações técnicas e científicas.

7.7.5. No dia 20/05/2020, foi publicado no periódico *Nature Communications* os resultados do estudo pré-clínico em modelo animal de camundongos e porquinhos-da-índia com a candidata à vacina desenvolvida pela Inovio. A vacinação gerou respostas de células T específicas do antígeno, os anticorpos funcionais que neutralizam a infecção por SARS-CoV-2 e bloqueiam a ligação da proteína Spike ao receptor ECA2 e a biodistribuição do direcionamento de SARS-CoV-2 anticorpos para os pulmões (Smith et al., 2020).

7.7.6. No dia 19/04/2020, foi disponibilizado em formato de *preprint* um manuscrito com resultados do estudo pré-clínico da vacina da Sinovac, cujos achados demonstraram que a imunização com duas doses diferentes forneceu proteção parcial ou completa em macacos contra o desafio com SARS-CoV-2, respectivamente, sem qualquer aumento da infecção dependente de anticorpos, sugerindo segurança da candidata à vacina (Gao et al., 2020). Por fim, a única desenvolvedora que apresentou à época resultados com dados clínicos de fase I foi a CanSino, tendo publicado no periódico científico *The Lancet*. Como conclusões, a vacina foi considerada tolerável e imunogênica em adultos saudáveis, com potencial para uma investigação mais aprofundada no estudo de fase II.

7.8. Realização dos ensaios clínicos para vacinas contra SARS-COV-2 no Brasil

| Empresa | Janssen | Sanofi | Pfizer | Moderna | Universidade de Oxford / AstraZeneca | Inovio | Sinovac | Cansino |
|---------|---------|--------|--------|---------|--------------------------------------|--------|---------|---------|
| | | | | | | | | |

| | | | | | | | | |
|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Realização dos ensaios clínicos para vacinas contra SARS-COV-2 no Brasil | Não | Não | Não | Não | Sim | Não | Sim | Não |
|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|

7.8.1. Sabe-se que é importante a necessidade de diversidade racial e étnica em ensaios clínicos, a fim de avaliar o quão bem as potenciais vacinas funcionam em diferentes populações (Johns Hopkins, 2020). Considerando a diversidade racial e étnica no Brasil, é muito oportuno e estratégico que se conheça o perfil de eficácia e segurança de uma ou mais vacinas em nossa população, a fim de se elaborar informações específicas para o emprego adequado dessa tecnologia.

7.8.2. Por exemplo, essa importância de avaliar o perfil de segurança e eficácia de vacinas em populações específicas encontra-se materializada na Resolução de Diretoria Colegiada da Anvisa nº 04, de 10 de fevereiro de 2009 (Brasil, 2009), a qual em seu artigo 3º aborda os estudos de farmacovigilância (também denominados de fase IV) no patamar de estudos de fase III para fins de registro ou renovação do registro sanitário.

7.8.3. Até o dia 26/06/2020, apenas o estudo clínico para avaliação da segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina de Oxford/AstraZeneca havia sido submetido para apreciação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), que toma pública todas as pesquisas científicas que envolvem seres humanos relativas à Covid-19 aprovadas no Boletim de Ética em Pesquisa (Brasil, 2020i).

7.8.4. Isso posto, há de se registrar o fato de a Universidade de Oxford trazer para o Brasil o primeiro estudo clínico de uma vacina contra a Covid-19, o que permite conhecer a especificidade da resposta da população brasileira à vacina em estudo. Com isso, a candidata à vacina foi a primeira a receber as aprovações pelos órgãos reguladores (Anvisa e Conep), o que atesta o cumprimento dos requisitos sanitários e éticos para a realização do estudo no Brasil e teve início em São Paulo, no dia 20 de junho de 2020 (Fundação Lemann, 2020).

7.9. Interesse em transferência de tecnologia

| Empresa | Janssen | Sanofi | Pfizer | Moderna | Universidade de Oxford / AstraZeneca | Inovio | Sinovac | Cansino |
|--|---------|--------|--------|---------|--------------------------------------|--------|---------|---------|
| Interesse em transferência de tecnologia | Não | Não | Não | Não | Sim | N/A | Sim | N/A |

7.9.1. A formalização de acordos que possibilitem a transferência de tecnologias ao Brasil foi um dos aspectos avaliados, visto que garante o acesso da população brasileira à vacina contra o SARS-CoV-2 e viabiliza avanços na capacidade técnica de produção nacional de vacinas, conciliando soberania nacional, fortalecimento do Complexo Industrial em Saúde, e promoção de desenvolvimento econômico e social.

7.9.2. Até o dia 26 de junho de 2020, Oxford/AstraZeneca e Sinovac foram as duas desenvolvedoras que manifestaram à Fiocruz interesse em transferência de tecnologia para a produção nacional de vacina para a Covid-19 (0017355988 p.50). Não obstante, a intenção da Sinovac em transferência de tecnologia para a Fiocruz, em 11 de junho de 2020, o Ministério da Saúde tomou conhecimento de informações veiculadas pela mídia que a Sinovac firmou acordo com o Instituto Butantan (Instituto Butantan, 2020b), laboratório oficial do estado de São Paulo. Ademais, cabe informar que até a referida data, a Sinovac não havia apresentado ao Ministério da Saúde qualquer informação sobre a vacina ou proposta de acordo.

7.9.3. Sobre Oxford/AstraZeneca, além da disponibilidade de transferência de tecnologia para o Brasil, forneceu maior detalhamento de informações sobre processos produtivos para a Fiocruz. Conforme sua avaliação técnica, Bio-Manguinhos considerou que tem capacidade de internalizar a tecnologia e viabilidade de produção nacional da vacina, diante de sua expertise nas atividades de desenvolvimento tecnológico e produção de vacinas, área adequada e pessoal capacitado para executar esta operação, sem prejudicar qualquer outra de suas atuais linhas de produção. Este foi um dos fatores de motivação para o Brasil firmar o acordo com AstraZeneca.

7.9.4. Além disso, um investimento na adequação (retrofit) da infraestrutura existente para a produção de plataformas inovadoras além de diversificar o portfólio de tecnologias disponíveis e conferir autonomia tecnológica e industrial para o país, possibilita atender às demandas futuras, para além da vacina contra o vírus SARS-CoV-2, como outras vacinas, gerando produtos de alta qualidade, segurança e eficácia para a população.

7.10. Apresentou proposta de acordo com o MS

| Empresa | Janssen | Sanofi | Pfizer | Moderna | Universidade de Oxford / AstraZeneca | Inovio | Sinovac | Cansino |
|--|---------|--------|--------|---------|--------------------------------------|--------|---------|---------|
| Apresentou proposta de acordo com o MS | Não | Não | Não | Não | Sim | Não | Não | Não |

7.10.1. As avaliações das vacinas em desenvolvimento envolvem uma série de elementos técnicos e científicos disponíveis. Entretanto, o avanço na negociação e tomada de decisão por parte do governo brasileiro depende, fundamentalmente, da apresentação de propostas pelas empresas desenvolvedoras.

7.10.2. Pelo exposto no quadro comparativo acima, a única desenvolvedora que apresentou formalmente proposta de acordo com o MS, até 26/06/2020, foi Oxford/AstraZeneca. Além de incluir na proposta os elementos referentes ao quantitativo e preço do IFA, a empresa abriu perspectivas para a possibilidade de transferência de tecnologia, o que significa, em termos práticos, a eventual fabricação da vacina em território

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC Nº 9, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. Diário Oficial da União, Brasília, DF. 2015.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 176p.

Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução Nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília, DF, 2012.

Brasil. Presidência da República. Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 29 abr. 2011a.

Brasil. Presidência da República. Decreto Nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde - SUS, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 21 dez. 2011b.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC Nº 55, de 16 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 16 dez. 2010.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC Nº 04, de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 10 fev. 2009.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Resolução SE/CMED nº 2 de 05 de março de 2004. Aprova os critérios para definição de preços de produtos novos e novas apresentações de que trata o art. 7º da Lei nº 10.742, de 6 de outubro de 2003. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 06 mai. 2004a.

Brasil. Presidência da República. Secretaria-Geral. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº 10.973 de 02 de dezembro de 2004. Dispõe sobre incentivos à inovação e à pesquisa científica e tecnológica no ambiente produtivo e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 02 dez. 2004b.

Brasil. Presidência da República. Secretaria-Geral. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº 8.666 de 21 de junho de 1993. Regulamenta o art. 37, inciso XXI, da Constituição Federal, institui normas para licitações e contratos da Administração Pública e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 21 jun. 1993.

Bregu M, Draper SJ, Hill AVS, Greenwood BM. Accelerating vaccine development and deployment: report of a Royal Society satellite meeting. Philos. Trans. R. Soc. B. 2011;366:2841-9.

Caddy S. Developing a vaccine for covid-19. BMJ 2020;369:m1790 doi: 10.1136/bmj.m1790

Callaway E. The race for Coronavirus vaccines: a graphical guide. Nature. 2020;580:576-7.

Carvalho MS, Lima LD, Coeli CM. Fast-track COVID-19 em CSP. Cad. Saúde Pública, 36(8): e00204820, 2020. [acesso em 22 out 2020] Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2020000800101&lng=en.

Chen H, Xiang ZQ, Li Y, et al. Adenovirus-based vaccines: comparison of vectors from three species of adenoviridae. J Virol. 2010;84(20):10522-10532. doi:10.1128/JVI.00450-10

Corbett KS, Edwards D, Leist SR, et al. SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Development Enabled by Prototype Pathogen Preparedness. Preprint. bioRxiv. 2020a;2020.06.11.145920. Published 2020 Jun 11. doi:10.1101/2020.06.11.145920

Corbett KS, Edwards DK, Leist SR et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. Nature. 2020b;586:567-71 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2622-0>

Dance A. Coronavirus vaccines get a biotech boost. Nature. 2020;583(7817):647-649.

Deb B, Shah H, Goel S. Current global vaccine and drug efforts against COVID-19: Pros and cons of bypassing animal trials. J Biosci. 2020;45(1):82. doi:10.1007/s12038-020-00053-2

Diniz MO, Ferreira LCS. Biotecnologia aplicada ao desenvolvimento de vacinas. Estudos Avançados. 2020;24(70):19-30. <https://dx.doi.org/10.1590/S0103-40142010000300003>

Faqi AS. A comprehensive guide to toxicology in nonclinical drug development. 2nd ed. London: Academic Press is an imprint of Elsevier; 2017.

Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. The Lancet. 2020;396(10249):467-78.

Frederiksen LSF, Zhang Y, Foged C, Thakur A. The Long Road Toward COVID-19 Herd Immunity: Vaccine Platform Technologies and Mass Immunization Strategies. Front Immunol. 2020;11:1817. Published 2020 Jul 21. doi:10.3389/fimmu.2020.01817

Fundação Lemann. Fundação Lemann mantém apoio focado em testes da vacina. 2020. [acesso em 22 out 2020] Disponível em: <https://fundacaolemann.org.br/noticias/fundacao-lemann-mantem-apoio-focado-em-testes-da-vacina>

Fundação Oswaldo Cruz. Fiocruz assina contrato de 100 milhões de doses da vacina. 10/09/2020. 2020. [acesso em 10 set 2020] Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-assina-contrato-de-100-milhoes-de-doses-da-vacina>

Fundação Oswaldo Cruz. Instituto de Tecnológicos e Imunobiológicos Bio-Manguinhos [Internet]. Vacinas virais. 2019 [acesso em 17 set 2020]. Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/perguntas-frequentes/perguntas-frequentes-vacinas-menu-topo/131-plataformas/1574-vacinas-virais>

Fundação Oswaldo Cruz. Instituto de Tecnológicos e Imunobiológicos Bio-Manguinhos. Portfólio de Vacinas. 14/06/2018. 2018. [acesso em 01 set 2020] Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/producao/vacinas/portfolio-de-vacinas>

Gao Q, Bao L, Mao H, et al. Rapid development of an inactivated vaccine for SARS-CoV-2. Preprint. bioRxiv. 2020a. [acesso em 22 out 2020] Disponível em: <<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.17.046375v1>> doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.17.046375>

Gao Q, Bao L, Mao H, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science*. 2020b;369(6499):77-81. doi:10.1126/science.abc1932

Geels M, Ye K. Developments in high-yield system expressed vaccines and immunotherapy. *Recent Pat Biotechnol*. 2010;4(3):189-197. <https://doi.org/10.2174/187220810793611518>

Graham SP, et al. Evaluation of the immunogenicity of prime-boost vaccination with the replication-deficient viral vectored COVID-19 vaccine candidate ChAdOx1 nCoV-19. Preprint. bioRxiv 2020.06.20.159715; doi: 10.1101/2020.06.20.159715

Graham SP, McLean RK, Lambe T. Evaluation of the immunogenicity of prime-boost vaccination with the replication-deficient viral vectored COVID-19 vaccine candidate ChAdOx1 nCoV-19. *NPJ Vaccines*. 2020;5(69). <https://doi.org/10.1038/s41541-020-00221-3>

Hobemik D, Bros M. DNA Vaccines-How Far From Clinical Use? *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3605. doi:10.3390/ijms19113605

Inovio [Internet]. DNA Medicines Technology. 2020 [acesso em 20 Set 16]. Disponível em: <https://www.inovio.com/dna-medicines-technology/>

Instituto Butantan. Vacinas. 2020a. [acesso em 01 set 2020] Disponível em: <<http://www.butantan.gov.br/soros-e-vacinas/vacinas>>

Instituto Butantan. Butantan e Governo de SP vão testar e produzir vacina inédita contra coronavírus. 2020b. [acesso em 01 set 2020] Disponível em: <http://www.butantan.gov.br/noticias/butantan-e-governo-de-sp-vaio-testar-e-produzir-vacina-inedita-contra-coronavirus>

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Efficacy Guidelines. 2020. [acesso em 08 out 2020] Disponível em: <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>

International Monetary Fund. COVID-19: Without Help, Low-Income Developing Countries Risk a Lost Decade. 27/08/2020. 2020. [acesso em 30 set 2020] Disponível em: < <https://blogs.imf.org/2020/08/27/covid-19-without-help-low-income-developing-countries-risk-a-lost-decade/>>

Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol*. 2020 Sep 4:1-18. doi: 10.1038/s41577-020-00434-6.

Johansson MA, Reich NG, Meyers LA, Lipsitch M. Preprints: An underutilized mechanism to accelerate outbreak science. *PLoS Med*. 2018;15(4):e1002549. Published 2018 Apr 3. doi:10.1371/journal.pmed.1002549

Johns Hopkins. Bloomberg School of Public Health. COVID-19. School of Public Health Expert Insights. A Top Vaccine Expert Answers Important Questions About a COVID-19 Vaccine. 05/08/2020. 2020. [acesso em 30 set 2020] Disponível em: <<https://www.jhsph.edu/covid-19/articles/a-top-vaccine-expert-answers-important-questions-about-a-covid-19-vaccine.html>>

Kaur SP, Gupta V. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. *Virus Res*. 2020 Oct 15;288:198114. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198114. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32800805; PMCID: PMC7423510.

Knights AJ, Nuber N, Thomson CW, de la Rosa O, Jäger E, Tiercy JM, van den Broek M, Pascolo S, Knuth A, Zippelius A. Modified tumour antigen-encoding mRNA facilitates the analysis of naturally occurring and vaccine-induced CD4 and CD8 T cells in cancer patients. *Cancer Immunol Immunother*. 2009 Mar;58(3):325-38. doi: 10.1007/s00262-008-0556-8. Epub 2008 Jul 29. PMID: 18663444.

Leite MPFR. Avaliando a qualidade de revistas científicas para a publicação de resultados de pesquisas e estudos. *Revista Mineira de Enfermagem*, 2009;13(3):317-19.

Li L, Petrovsky N. Molecular mechanisms for enhanced DNA vaccine immunogenicity. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(3):313-329. doi:10.1586/14760584.2016.1124762

Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. *N Engl J Med*. 2020 May 21;382(21):1969-1973. doi: 10.1056/NEJMp2005630. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32227757.

Maruggi G, Zhang C, Li J, Ulmer JB, Yu D. mRNA as a Transformative Technology for Vaccine Development to Control Infectious Diseases. *Mol Ther*. 2019 Apr 10;27(4):757-772. doi: 10.1016/j.ymthe.2019.01.020. Epub 2019 Feb 7. PMID: 30803823; PMCID: PMC6453507.

Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature*. 2020 Oct;586(7830):589-593. doi: 10.1038/s41586-020-2639-4. Epub 2020 Aug 12. PMID: 32785213.

Nicola M, Alsafi Z, Sohrabi C, et al. The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): A review. *Int J Surg*. 2020;78:185-193. doi:10.1016/j.ijsu.2020.04.018

Oliveira BDA, França EDS, Souza VG, Vallinoto ACR, Silva ANMR. Vetores virais para uso em terapia gênica. *Rev Pan-Amaz Saude*. 2018;9(2):55-64.

Ozawa S, Clark S, Portnoy A, Grewal S, Stack ML, Sinha A, et al. Estimated economic impact of vaccinations in 73 low- and middle-income countries, 2001-2020. *Bull World Health Organ*. 2017 Sep 1;95(9):629-638. doi: 10.2471/BLT.16.178475. Epub 2017 Jun 27. PMID: 28867843; PMCID: PMC5578376.

Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines - a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov*. 2018 Apr;17(4):261-279. doi: 10.1038/nrd.2017.243. Epub 2018 Jan 12. PMID: 29326426; PMCID: PMC5906799.

Pettitt D, Smith J, Fuerstenau-Sharp M, Holländer, G, Predki P et al. Emerging platform bioprocesses for viral vectors and gene therapies. *BioProcess International*. 2020;14(4)s.

Pimenta MV, Monteiro G. The production of biopharmaceuticals in Brazil: current issues. *Braz. J. Pharm*. 2019;55:e17823.

Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, Petsch B. New Vaccine Technologies to Combat Outbreak Situations. *Front Immunol*. 2018;9:1963. Published 2018 Sep 19. doi:10.3389/fimmu.2018.01963

Smith TRF, Patel A, Ramos S, Elwood D, Zhu X, Yan J, et al. Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19. *Nat Commun*. 2020 May 20;11(1):2601. doi: 10.1038/s41467-020-16505-0. PMID: 32433465; PMCID: PMC7239918.

United States. Department of Health & Human Services. HHS.gov coronavirus. Fact Sheet: Explaining Operation Warp Speed. 2020a. [acesso em 30 set 2020]

Disponível em: <<https://www.hhs.gov/coronavirus/explaining-operation-warp-speed/index.html>>

United States. Department of Health & Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. Principles of Vaccination [Internet]. 2020b. [acesso em 22 set 2020]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/prinvac.html>

van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccination prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. Preprint. bioRxiv. 2020;2020.05.13.093195. Published 2020 May 13. doi:10.1101/2020.05.13.093195

van Riel D, de Wit E. Next-generation vaccine platforms for COVID-19. Nat Mater. 2020 Aug;19(8):810-812. doi: 10.1038/s41563-020-0746-0. PMID: 32704139.

Verma AS, Singh A. Animal Biotechnology Models in Discovery and Translation. Oxford: Academic Press; 2014.

Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. Cell. 2020 Apr 16;181(2):281-292.e6. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32155444; PMCID: PMC7102599.

Wang F, Kream RM, Stefano GB. An Evidence Based Perspective on mRNA-SARS-CoV-2 Vaccine Development. Med Sci Monit. 2020 May 5;26:e924700. doi: 10.12659/MSM.924700. PMID: 32366816; PMCID: PMC7218962.

World Bank. Saving Lives, Scaling-up Impact and Getting Back on Track. World Bank Group COVID-19 Crisis Response Approach Paper. 2020. [acesso em 30 set 2020]. Disponível em: <<http://documents1.worldbank.org/curated/en/136631594937150795/pdf/World-Bank-Group-COVID-19-Crisis-Response-Approach-Paper-Saving-Lives-Scaling-up-Impact-and-Getting-Back-on-Track.pdf>>

World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. 2020a. [acesso em 30 set 2020] Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>

World Health Organization. Organização Panamericana de Saúde. OMS declara emergência de saúde pública de importância internacional por surto de novo Coronavírus. 30/01/2020. 2020b. [acesso em 01 set 2020] Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6100:oms-declara-emergencia-de-saude-publica-de-importancia-internacional-em-relacao-a-novo-coronavirus&Itemid=812>

World Health Organization. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. 2020c. [acesso em 01 set 2020] Disponível em: <<https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>>

World Health Organization. COVID-19. ACT Accelerator Technical Update and Virtual Press conference. 26/06/2020. 2020d [acesso em 01 set 2020] Disponível em: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/transcripts/act-accelerator-technical-update-and-press-briefing-26th-june.docx?sfvrsn=b88700e1_0>

World Health Organization. COVAX: Working for global equitable access to COVID-19 vaccines. 2020e. [acesso em 22 out 2020] Disponível em: <<https://www.who.int/initiatives/act-accelerator/covax>>

World Health Organization. DNA vaccines. 2020f. [acesso em 16 ago 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/dna/en/>

World Health Organization. World report on knowledge for better health: strengthening health systems. 2004. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43058>

Yu B, Wang Z, Dong J, Wang C, Gu L, Sun C, Kong W, Yu X. A serological survey of human adenovirus serotype 2 and 5 circulating pediatric populations in Changchun, China, 2011. Virol J. 2012 Nov 23;9:287. doi: 10.1186/1743-422X-9-287. PMID: 23176136; PMCID: PMC3515344.

Zang J, Gu C, Zhou B, Zhang C, Yang Y, Xu S, et al. Immunization with the receptor-binding domain of SARS-CoV-2 elicits antibodies cross-neutralizing SARS-CoV-2 and SARS-CoV without antibody-dependent enhancement. Preprint. bioRxiv [Internet]. 2020. [acesso em 22 out 2020] Disponível em: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.21.107565v1.full.pdf>

Zhang J, Zeng H, Gu J, Li H, Zheng L, Zou Q. Progress and Prospects on Vaccine Development against SARS-CoV-2. Vaccines (Basel). 2020 Mar 29;8(2):153. doi: 10.3390/vaccines8020153. PMID: 32235387; PMCID: PMC7349596.

Zhang N-N, Li X-F, Deng Y-Q, et al. A Thermostable mRNA Vaccine against COVID-19. Cell. 2020;182(5):1271:83.

Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. Lancet. 2020 Jun 13;395(10240):1845-1854. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31208-3. Epub 2020 May 22. PMID: 32450106; PMCID: PMC7255193.

ANEXO I

Quadro 3. Descrição das principais plataformas de desenvolvimento de vacinas e mecanismos de ação.

| Plataforma | Existência de vacina humana licenciada com a plataforma | Apresentação / Mecanismo de ação | Características |
|------------|---|--|-----------------|
| | | As vacinas de vírus vivo atenuado contêm uma versão do vírus enfraquecido em laboratório por meio de cultura em tecidos ou ovos embrionários. A cepa atenuada é significativamente diferente da forma patogênica original no entanto | |

| | | | |
|--|-----------------------------|------------|---|
| <p>Vacina de Ácidos Nucléicos</p> | <p>Ácido Nucléico (RNA)</p> | <p>Não</p> | <p>capacidade de gerar respostas de anticorpos neutralizantes potentes em animais com apenas uma ou duas imunizações de baixa dose (Pardi et al., 2018).</p> <p>A fabricação de mRNA evita o longo processo de cultura e purificação de células e as rigorosas medidas de biossegurança para a produção de vacinas a partir de vírus tradicionais. Uma vacina de mRNA em escala clínica pode ser projetada e fabricada rapidamente, dentro de semanas, quando a sequência do antígeno viral se torna disponível (Zhang et al., 2020). A maioria dos estudos com mRNA na indução de uma resposta imune até o momento, tem se concentrado na área de oncologia, com o mRNA do tumor sendo utilizado para ajudar o sistema imunológico a reconhecer e responder às proteínas produzidas por tumores específicos (Knights et al., 2009; Pardi et al., 2018). Embora nenhuma vacina de mRNA tenha sido licenciada para uso humano, seu potencial é apoiado por estudos anteriores de infecções por vírus influenza, raiva e zika em animais (Jeyanathan et al., 2020).</p> <p>Por se tratar de tecnologia inovadora, apresenta pouca informação disponível sobre a temperatura de armazenamento e que se caracteriza por ser naturalmente instável (Dance, 2020). Ainda que em estudos de fase inicial a maioria das vacinas de mRNA demande requisitos rigorosos de refrigeração para armazenamento (produto congelado), dificultando a logística e distribuição, têm sido observados esforços das empresas para desenvolver formulações que sejam estáveis em temperaturas mais altas e mais adequadas para a distribuição de vacinas (Pardi et al., 2018). Estudos de novas formulações estão sendo conduzidos com vistas a viabilizar a estabilidade da vacina em temperaturas mais altas durante sua distribuição (Zhang et al., 2020). Uma fórmula de</p> <p>Vacinas baseadas em RNA mensageiro (mRNA) são desenvolvidas por processos livres de células onde o genoma do patógeno e o antígeno são determinados por abordagem computacional. Um molde de DNA de plasmídeo é construído por clonagem ou síntese molecular e passa a produzir o mRNA por reação de transcrição enzimática (<i>transcrição in vitro</i>). As etapas seguintes são as de purificação e filtração. O mRNA funcional é encapsulado em uma nanopartícula lipídica (LNP), via reação química, e o protótipo está pronto para a formulação, para os testes de validação e para a produção (Maruggi et al., 2019).</p> <p>O mecanismo de ação consiste na inserção dessa sequência de mRNA, codificada para a proteína spike do SARS-Cov-2 no citoplasma da célula, instruindo-a a produzir o antígeno que é reconhecido pelo sistema imunológico para produção de uma resposta defensiva (Caddy, 2020). As vacinas de mRNA induzem a ativação de ambas as respostas de células B e citotoxicidade de células T (Wang et al, 2020).</p> <p>Trata-se de uma plataforma não infecciosa e não integradora, com pouco risco de gerar mutações genéticas. A tradução do mRNA ocorre no citosol da célula hospedeira, evitando qualquer risco de integração no genoma hospedeiro devido à degradação natural do mRNA no microambiente celular (Wang et al, 2020). Evitar o risco de integração no genoma do hospedeiro é considerada uma vantagem comparativa da vacina de mRNA</p> |
|--|-----------------------------|------------|---|

| | | | |
|--|--|--|---|
| | | em relação às vacinas de DNA (Kaur et al, 2020). | <p>com um desenvolvimento mais adequada para a vacina dentro de nanopartículas também é necessária para garantir uma maior estabilidade da vacina (Wang et al, 2020).</p> <p>Os riscos deste tipo de vacina incluem possibilidade de respostas inflamatórias locais e sistêmicas, desenvolvimento de anticorpos autorreativos e efeitos tóxicos (Wang et al, 2020).</p> |
|--|--|--|---|

ANEXO II

Quadro 4. Vacinas contra SARS-CoV-2 em fase clínica de desenvolvimento em 26 de junho de 2020.

| Desenvolvedor | Plataforma | Tipo de Vacina | País | Estágio de desenvolvimento | Registro |
|---|----------------------------|---|----------------------------|----------------------------|--|
| University of Oxford, Vaccines Manufacturing and Innovation Centre, Pall Life Sciences, Cobra Biologics, HalixBV, Advent s.r.l., Merck KGaA, the Serum Institute, Vaccitech, Oxford Biomedica, Jenner Institute and AstraZeneca [Consórcio] | Vetor viral não replicante | ChAdOx1 (vetor de vacina contra adenovírus de chimpanzé)/ AZD 1222 | Reino Unido | Fase IIb/III | Clinical trials.gov NCT04324606 [fase I/II] EudraCT 2020-001228-32 ISRCTN90906759 PACTR202005681895696 NCT04400838 [fase II/III] EUCTR2020-001072-15-GB ISRCTN89951424 [fase III] NCT04444674 [HIV] |
| CanSino Biological Inc./ Beijim Institute of Biotechnology/ Academy of Military Medical Sciences (PLA) | Vetor viral não replicante | Vetor de adenovírus tipo 5 (Ad5-nCoV) que expressa proteínas de superfície SARS-CoV-2 | China | Fase II | Clinical trials.gov NCT04313127 (I) NCT04341389 (II) NCT04398147 (I/II) Chinese Clinical Trial Registry ChiCTR2000030906 (fase I) ChiCTR2000031781 (fase II) |
| Moderna/National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)/ Lonza | RNA | mRNA-1273 encapsulado em LNP que expressa SARS-CoV-2 | EUA | Fase II | Clinical trials.gov NCT04283461 (fase I) NCT04405076 (fase IIa) |
| Janssen Pharmaceutical Companies/ Beth Israel Deaconess Medical Center/ Emergent BioSolutions/ Catalent | Vetor viral não replicante | Vetor de adenovírus tipo Ad26 que expressa a proteína de superfície SARS-CoV-2 sozinho ou com boost de MVA. | Bélgica | Fase I/II | Clinical Trials.gov NCT04436276 |
| Pfizer/BioNTech/Fosun Pharma | RNA | mRNA que codifica SARS-CoV-2 (SaRNA) | EUA/ Alemanha/ China | Fase I/II | Clinical Trials NCT04368728 e NCT04380701 EudraCT 2020-001038-36 EUCTR2020-001038-36-DE |
| Walvax Biotechnology/Suzhou Abogen Biosciences/PLA Academy of Military Sciences | RNA | mRNA | China | Fase I/II | Chinese Clinical Trial Registry ChiCTR2000034112 |
| Shenzhen Geno-Immune Medical Institute | Vetor viral (lentiviral) | Vacina sintética contra minigene (DC) | China | Fase I/II | Clinical trials.gov NCT04276896 |
| Shenzhen Third People's Hospital | Proteína Recombinante | Vacina química recombinante DC epitopo COVID-19 | China | Fase I/II | Chinese Clinical Trial Registry ChiCTR2000030750 |
| Beijing Institute of Biological Products Co., LTD./Sinopharm | Vírus inativado | Vero cells | China | Fase I/II | Chinese Clinical Trial Registry ChiCTR2000032459 |
| Sinovac Biotech/Dynavax | Vírus inativado | SARS-CoV-2 + alúmen inativado com formaldeído (vero cells) | China | Fase I/II | Clinical Trials.gov NCT04352608 e NCT04383574 |
| Wuhan Institute of Biological Products / China National Biotech Group (CNBG)/ China National Pharmaceutical Group (Sinopharm) | Vírus inativado | Baseada em vero cells | China | Fase I/II | Chinese Clinical Trial Registry ChiCTR2000031809 |
| Novavax Inc./ Emergent Biosolutions Inc/CEPI | Subunidade Proteica | Trimers S de comprimento total / nanopartículas + proteína Matrix M | EUA | Fase I/II | Clinical Trials.gov NCT04368988 |
| | | Baseada em células dendríticas | | | Clinical Trials.gov |

| | | | | | |
|--|--------------------------|---|---------------|--------------|--|
| Aivita Biomedical, Inc. | Outras | autólogas carregadas com antígenos da SARS-Cov-2 | EUA | Fase I/II | Clinical Trials.gov NCT04386252 |
| Immunovative Therapies, Ltd. | Outras | Células imunológicas do tipo Th1, alogênicas e patenteadas, conjugadas com microesferas de CD3 / CD28 (AlloStim®) - Vacina Anti-Viral Universal | EUA | Fase I/II | Clinical Trials.gov NCT04441047 |
| Chinese Academy of Medical Sciences/ West China Second University Hospital/ Yunnan Center for Disease Control and Prevention | Vírus inativado | Baseada em vírus inativado - sem informações complementares | China | Fase Ia /IIa | Clinical Trials.gov NCT04412538 |
| Inovio Pharmaceuticals/Beijing Advaccine Biotechnology/VGXI Inc./ Richter-Helm Biologics/Ology Bioservices | DNA | Vacina plasmidial de DNA com dispositivo de eletroporação | EUA | Fase I/IIa | Clinical trials.gov NCT04336410 (I) NCT04447781 (I/II) |
| Genexine/Binex/GenNBio/KAIST/POSTECH | DNA | Vacina de DNA (spray nasal) | Coreia do Sul | Fase I/IIa | Clinical Trials.gov NCT04445389 |
| Imperial College London/ VacEquity Global Health | RNA | self-amplifying RNA de SARS-CoV-2 | Reino Unido | Fase I | ISRCTN17072692 EudraCT 2020-001646-20 |
| CureVac AG | RNA | mRNA que codifica SARS-CoV-2 | Alemanha | Fase I | Clinical Trials.gov NCT04449276 |
| Symvivo Corporation | DNA | Proteína sintética codificadora de DNA sintético de SARS-CoV-2 | Canadá | Fase I | Clinical trials.gov NCT04334980 |
| Shenzhen Geno-Immune Medical Institute | Vetor viral (lentiviral) | Antígenos artificiais específicos (APC) | China | Fase I | Clinical trials.gov NCT04299724 |
| Medicago Inc. | VLP | VLP derivado de plantas (tabaco) | Canadá/EUA | Fase I | Clinical Trials.gov NCT04450004 |
| GSK/Clover Biopharmaceuticals Inc./CEPI/Dynavax | Subunidade Proteica | Proteína S-Trimer de SARS-CoV-2 + adjuvantes | China | Fase I | Clinical Trials.gov NCT04405908 |
| GSK/University of Queensland/CEPI/Dynavax | Subunidade Proteica | Molecular clamp stabilized S protein of SARS-CoV-2 | Austrália | Fase I | Australian New Zealand Clinical Trials Registry ACTRN12620000674932p |
| Anhui Chongqing Zhifei Biological E Ltd; Institute of Microbiology | Subunidade Proteica | Vacina SARS-CoV-2 com subunidade proteica adjuvante (RBD-Dimer) | China | Fase I | Clinical Trials.gov NCT04445194 |
| Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Health Ministry of the Russian Federation | Vetor Viral | Adenovírus humano inativado tipo 5 e tipo 26, expressando a proteína SARS-CoV-2 Spike. A variante "Lyo" consiste em testar o mesmo produto em versão liofilizada. | Rússia | Fase I | Clinical trials.gov NCT04436471 NCT04437875 (Lyo) |

Fonte: Relatório Técnico Monitoramento de Vacinas em Desenvolvimento contra SARS-CoV-2. 5ª atualização. Elaboração: CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS.

Brasília, 22 de outubro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Camile Giaretta Sachetti, Diretor(a) do Departamento de Ciência e Tecnologia**, em 28/10/2020, às 18:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Max Nóbrega de Menezes Costa, Assessor(a) Técnico(a)**, em 28/10/2020, às 19:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luciana Simões Câmara Leão, Bolsista**, em 28/10/2020, às 19:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Priscilla Azevedo Souza, Coordenador(a)-Geral de Ações Estratégicas em Pesquisa Clínica Substituto(a)**, em 28/10/2020, às 19:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Felipe Fagundes Soares, Consultor Técnico**, em 28/10/2020, às 19:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0017288787** e o código CRC **43DBD966**.

Coordenação-Geral de Ações Estratégicas em Pesquisa Clínica - CGPCLIN
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900
Site - saude.gov.br

processo 25000.088190/2020-61, consta ofício ao Embaixador Britânico no Brasil e ao representante da farmacêutica AstraZeneca com manifestação do Governo Federal Brasileiro. Insta registrar, todavia, que o processo encontra-se com restrição de acesso, em razão de versar sobre negociações e relações internacionais.

5. Nesse sentido, encaminhe-se o presente processo ao Gab/SCTIE, para subsequente restituição à AISA/GM, com sugestão de que aquela Assessoria avalie a oportunidade de que seja dado conhecimento do teor do aludido ofício à representação diplomática brasileira em Londres, observadas as questões referentes à reserva da informação.

Atenciosamente,

PRISCILLA AZEVEDO SOUZA
Coordenadora-Geral de Ações Estratégicas em Pesquisa Clínica - Substituta

De acordo.

CAMILE GIARETTA SACHETTI
Diretora do Departamento de Ciência e Tecnologia



Documento assinado eletronicamente por **Camile Giaretta Sachetti, Diretor(a) do Departamento de Ciência e Tecnologia**, em 08/07/2020, às 15:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Priscilla Azevedo Souza, Coordenador(a)-Geral de Ações Estratégicas em Pesquisa Clínica, Substituto(a)**, em 09/07/2020, às 11:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0015655748** e o código CRC **5CE04A6C**.

Nota Técnica

Nº 71

Diset

Diretoria de Estudos e Políticas Setoriais
de Inovação e Infraestrutura

Julho de 2020

VACINA PARA O NOVO CORONAVÍRUS: UM CASO CLÁSSICO DE ENCOMENDA TECNOLÓGICA

André Tortato Rauen



Governo Federal

Ministério da Economia

Ministro Paulo Guedes

ipea

Instituto de Pesquisa
Econômica Aplicada

Fundação pública vinculada ao Ministério da Economia, o Ipea fornece suporte técnico e institucional às ações governamentais – possibilitando a formulação de inúmeras políticas públicas e programas de desenvolvimento brasileiros – e disponibiliza, para a sociedade, pesquisas e estudos realizados por seus técnicos.

Presidente

Carlos von Doellinger

Diretor de Desenvolvimento Institucional

Manoel Rodrigues Junior

Diretora de Estudos e Políticas do Estado, das Instituições e da Democracia

Flávia de Holanda Schmidt

Diretor de Estudos e Políticas Macroeconômicas

José Ronaldo de Castro Souza Júnior

Diretor de Estudos e Políticas Regionais, Urbanas e Ambientais

Nilo Luiz Saccaro Júnior

Diretor de Estudos e Políticas Setoriais de Inovação e Infraestrutura

André Tortato Rauhen

Diretora de Estudos e Políticas Sociais

Lenita Maria Turchi

Diretor de Estudos e Relações Econômicas e Políticas Internacionais

Ivan Tiago Machado Oliveira

Assessora-chefe de Imprensa e Comunicação

Mylena Fiori

Ouvidoria: <http://www.ipea.gov.br/ouvidoria>

URL: <http://www.ipea.gov.br>

Nota Técnica

Nº 71

Diset

Diretoria de Estudos e Políticas Setoriais
de Inovação e Infraestrutura

Julho de 2020

VACINA PARA O NOVO CORONAVÍRUS: UM CASO CLÁSSICO DE ENCOMENDA TECNOLÓGICA

André Tortato Rauen



EQUIPE TÉCNICA

André Tortato Rauen

Diretor da Diretoria de Estudos e Políticas Setoriais de Inovação e Infraestrutura (Diset) do Ipea.

As publicações do Ipea estão disponíveis para *download* gratuito nos formatos PDF (todas) e EPUB (livros e periódicos). Acesse: <<http://www.ipea.gov.br/portal/publicacoes>>.

As opiniões emitidas nesta publicação são de exclusiva e inteira responsabilidade dos autores, não exprimindo, necessariamente, o ponto de vista do Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada ou do Ministério da Economia.

É permitida a reprodução deste texto e dos dados nele contidos, desde que citada a fonte.
Reproduções para fins comerciais são proibidas.

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1 INTRODUÇÃO..... | 7 |
| 2 DA RACIONALIDADE ECONÔMICA DA ETEC..... | 7 |
| 3 DA IDENTIFICAÇÃO DE RISCO TECNOLÓGICO | 8 |
| 4 DO CASO CONCRETO: VACINA PARA IMUNIZAÇÃO CONTRA O NOVO CORONAVÍRUS..... | 10 |

1 INTRODUÇÃO

Como amplamente noticiado pela imprensa nacional¹ e, inclusive, internacional,² o Ministério da Saúde brasileiro iniciou negociações para apoiar o esforço privado de pesquisa e desenvolvimento (P&D) destinado à possível introdução de vacina para imunização contra o novo coronavírus. Contudo, o instrumento exato para dar esse apoio ainda não se encontra definido.

Nesse sentido, esta nota técnica tem por objetivo apresentar elementos de racionalidade econômica que permitam afirmar que o instrumento denominado encomenda tecnológica (Etec) é o mais adequado a esse fim. Em realidade, quer se demonstrar que o instrumento foi criado, justamente, para este fim.

2 DA RACIONALIDADE ECONÔMICA DA ETEC

As Etecs já foram exaustivamente definidas e discutidas sob a perspectiva jurídico-econômica pelo Ipea.³ De fato, a redação da regulamentação federal foi originalmente proposta pelo instituto.⁴ Contudo, a natureza peculiar da atual pandemia, que exige grande velocidade de atuação do Estado, demanda uma nova apresentação de forma direta e sucinta.

A Etec é um tipo especial de compra pública (direta) no qual o Estado adquire o esforço de P&D destinado a encontrar solução não disponível no mercado para aplicação específica. Foi criada para dar tratamento econômico eficiente nas situações em que existe uma demanda por determinada solução, mas esta solução não está disponível no mercado e, para que esteja, é necessário, primeiro, que seja estudada e desenvolvida. O problema todo é que a atividade de P&D é envolta em risco tecnológico. Em outras palavras, mesmo que se faça uma correta gestão, pode-se não encontrar uma solução adequada à demanda inicial.

Esse instrumento, previsto no art. 20 da Lei nº 10.973/2004, com regulamentação dada pelo Decreto nº 9.283/2018 e com previsão no inciso XXXI do art. 24 da Lei nº 8.666/1993, estabelece:

Os órgãos e entidades da administração pública, em matéria de interesse público, poderão *contratar diretamente* ICT, entidades de direito privado sem fins lucrativos ou empresas, isoladamente ou em consórcios, voltadas para atividades de pesquisa e de reconhecida capacitação tecnológica no setor, visando à realização de atividades de pesquisa, desenvolvimento e inovação que envolvam *risco tecnológico*, para solução de problema técnico específico ou obtenção de produto, serviço ou processo inovador (Lei nº 10.973/2004, art. 20, grifo nosso).⁵

A questão central aqui é a presença de risco tecnológico. Isto é, a possibilidade de insucesso em função do desconhecimento das possibilidades tecnológicas (ou do comportamento da tecnologia) ante as necessidades de emprego e/ou o funcionamento da solução. Justamente porque a solução pode não ser encontrada é que a Etec é tão diferente das aquisições de produtos e serviços disponíveis no mercado. Por exemplo, a compra de serviços de limpeza e segurança predial, bem como a aquisição de cartuchos de impressão não possuem nenhum risco tecnológico porque elas não exigem P&D prévio e estão disponíveis no mercado.

Em razão da presença do risco tecnológico, que é diferente do risco comum de aquisição, a Etec confere ao gestor público uma ampla possibilidade de atuação, por exemplo: *i*) pode-se contratar mais de uma empresa para realizar o mesmo objeto; *ii*) a seleção é feita em função da maior chance de sucesso e não do menor preço; *iii*) a propriedade intelectual é negociada; *iv*) pode-se remunerar por meio de reembolso de custos; *v*) pode-se inserir a opção de compra dos resultados em grande quantidade; e *vi*) pode-se fracassar, ou seja, não conseguir desenvolver a solução segundo os critérios inicialmente planejados.

Essa ampla gama de possibilidades foi criada pelo legislador e regulamentada pelo governo federal no sentido de dar tratamento eficiente, do ponto de vista econômico, ao risco tecnológico. Ou seja, aplicar outras formas de aquisição, como processo licitatório por meio de pregão, levaria ou a uma aquisição mais custosa (situação na qual os fornecedores embutiriam todo o risco tecnológico no preço), ou a uma licitação vazia (situação na qual os fornecedores não aceitam assumir, sozinhos, os riscos).

1. Disponível em: <<https://www1.folha.uol.com.br/cotidiano/2020/06/farmacutica-que-pesquisa-vacina-com-oxford-diz-esperar-primeiros-resultados-de-estudos-ja-em-outubro.shtml>>.

2. Disponível em: <<https://www.nytimes.com/reuters/2020/06/23/world/europe/23reuters-health-coronavirus-brazil-vaccine.html>>.

3. Disponível em: <https://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/livros/livros/190116_encomendas_tecnologicas.pdf>.

4. Disponível em: <http://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/7262/1/NT_n30_Diset.pdf>.

5. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2004/lei/110.973.htm>.

Evidentemente, a Etec surge para resolver uma falha de mercado. Tal falha deriva da própria presença de risco tecnológico, que faz com que potenciais fornecedores evitem a participação. Essa aversão privada ao risco cria uma situação na qual a ausência de intervenção do Estado, invariavelmente, levará a uma ausência de solução. Em outras palavras, se não houver intervenção pública no sentido de assumir parte do risco privado, não haverá desenvolvimento e introdução de solução. Essa lógica é observada no Brasil e em todos os países líderes tecnológicos.⁶

Dado o caráter inovador e, de certa forma, disruptivo da Etec, não se pode negar o grande estranhamento tanto de gestores públicos em geral como de órgãos de controle. Não obstante, ao todo, 75 Etecs já foram executadas. Destas, sete foram iniciadas, com base na nova legislação supracitada, por órgãos públicos de diferentes missões, entre eles: o Supremo Tribunal Federal (STF); o Exército brasileiro; e a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz).⁷ Recentemente, a Agência Espacial Brasileira (AEB) iniciou chamamento público com vistas a realizar uma importante Etec. Além disso, o próprio Tribunal de Contas da União (TCU) já elaborou cartilha de execução de Etecs e de toda a jornada do gestor público necessária para tanto.⁸ Assim, se as Etecs ainda não são amplamente conhecidas, elas estão sendo executadas pelos agentes públicos mais dinâmicos do sistema de inovação brasileiro com o apoio teórico-conceitual de instituições como o Ipea⁹ e o TCU.

De todos os instrumentos legais existentes no Brasil, apenas a Etec foi criada para dar tratamento eficiente ao risco tecnológico e à consequente possibilidade de insucesso. Ela protege o gestor quanto à natureza incerta do processo de P&D ao mesmo tempo que confere possibilidades legais para que o Estado crie as condições necessárias para o desenvolvimento tecnológico nacional.

3 DA IDENTIFICAÇÃO DE RISCO TECNOLÓGICO

A Etec, entretanto, só pode ser executada na presença do risco tecnológico. Não se justifica seu uso nas situações em que a solução para o problema já esteja disponível no mercado ou quando se está muito próximo disso (quando não é necessária P&D).

A identificação da presença de risco tecnológico, condição essencial para o início de uma Etec, não é trivial e a definição legal presente no Decreto nº 9.283/2018 pouco ajuda na prática da gestão: "possibilidade de insucesso no desenvolvimento de solução, decorrente de processo em que o resultado é *incerto* em função do conhecimento técnico-científico insuficiente à época em que se decide pela realização da ação" (art. 2º, inciso III, grifo nosso).¹⁰

Para diminuir a subjetividade da questão e empoderar o gestor público com um ferramental aplicado à identificação do risco tecnológico, o *Guia geral de boas práticas em Etecs*, elaborado pelo Ipea, propõe que se aplique a metodologia de nível de maturidade tecnológica (*technology readiness level* – TRL), desenvolvida pela Agência Espacial Americana (Nasa).

O TRL é uma metodologia originalmente criada para tratar de soluções do setor aeroespacial, mas tem sido gradativamente adaptada a diferentes aplicações. O próprio TCU já a emprega.¹¹ Ela descreve nove fases de maturação da tecnologia, que vão desde o estudo mais básico sobre o comportamento da ciência (TRL 1) até a aplicação da solução no mercado (TRL 9). Segundo a metodologia, uma solução só pode ser identificada dentro de um determinado TRL se cumprir todos os requisitos; do contrário, ela ainda pertence ao TRL anterior. Adicionalmente, quanto maior o TRL menor o risco tecnológico.

Assim, soluções que ainda não atingiram completamente o TRL 8 apresentariam risco tecnológico e, por isso, justificariam a realização de uma Etec, pois esse nível é o limite entre o desenvolvimento final, com risco tecnológico, e a introdução no mercado. Soluções já classificadas em TRL 8 com vistas a avançar para o TRL 9 não justificariam, então, a realização de uma Etec e deveriam ser adquiridas por meios tradicionais de aquisição.

É evidente que os níveis de maturidade variam conforme as diferentes trajetórias tecnológicas, por exemplo, entre os setores aeroespacial e farmacêutico. Por isso, é importante adaptar a lógica original da metodologia para o desenvolvimento de vacinas e semelhantes. Isso foi feito pelo Departamento de Saúde dos Estados Unidos e é apresentado no quadro 1.

6. Disponível em: <https://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/livros/livros/20170705_politicas_de_inovacao.pdf>.

7. Disponível em: <https://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/nota_tecnica/191105_nt_53_diset.pdf>.

8. Disponível em: <<https://portal.tcu.gov.br/encomenda-tecnologica-etec.htm>>.

9. Disponível em: <https://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/livros/livros/190116_encomendas_tecnologicas.pdf>.

10. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2018/Decreto/D9283.htm>. Aqui, houve uma evidente confusão entre os conceitos de risco e incerteza, tão caros aos economistas e engenheiros.

11. Disponível em: <<https://pesquisa.apps.tcu.gov.br/#/documento/acordao-completo/591020110.PROC/COPIATIPO%253A%2522AC%25C3%2593RD%25C3%2583O%2522/DTRELEVANCIA%2520desc%252C%2520NUMACORDAOINT%2520desc/0%2520?uuiid=66d40be0-c054-11ea-acc6-8346af1dae6a>>.

| | |
|-------|--|
| TRL 1 | <p>Review of scientific knowledge base: Active monitoring of scientific knowledge base. Scientific findings are reviewed and assessed as a foundation for characterizing new technologies.</p> |
| TRL 2 | <p>Development of hypotheses and experimental designs: Scientific “paper studies” to generate research ideas, hypotheses, and experimental designs for addressing the related scientific issues. Focus on practical applications based on basic principles observed. Use of computer simulation or other virtual platforms to test hypotheses.</p> |
| TRL 3 | <p>Target/candidate identification and characterization of preliminary candidate(s): Begin research, data collection, and analysis in order to test hypothesis. Explore alternative concepts, identify and evaluate critical technologies and components, and begin characterization of candidate(s). Preliminary efficacy demonstrated in vivo.</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 3A – Identify target and/or candidate. ■ 3B – Demonstrate in vitro activity of candidate(s) to counteract the effects of the threat agent. ■ 3C – Generate preliminary in vivo proof-of-concept efficacy data (non-GLP (Good Laboratory Practice)). |
| TRL 4 | <p>Candidate optimization and non-GLP in vivo demonstration of activity and efficacy: Integration of critical technologies for candidate development. Initiation of animal model development. Non-GLP in vivo toxicity and efficacy demonstration in accordance with the product’s intended use. Initiation of experiments to identify markers, correlates of protection, assays, and endpoints for further non-clinical and clinical studies. Animal models: Initiate development of appropriate and relevant animal model(s) for the desired indications. Assays: Initiate development of appropriate and relevant assays and associated reagents for the desired indications. Manufacturing: Manufacture laboratory-scale (i.e. non-GMP – Good Manufacturing Practice) quantities of bulk product and proposed formulated product.</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 4A – Demonstrate non-GLP in vivo activity and potential for efficacy consistent with the product’s intended use (i.e. dose, schedule, duration, route of administration, and route of threat agent challenge). ■ 4B – Conduct initial non-GLP toxicity studies and determine pharmacodynamics and pharmacokinetics and/or immune response in appropriate animal models (as applicable). ■ 4C – Initiate experiments to determine assays, parameters, surrogate markers, correlates of protection, and endpoints to be used during non-clinical and clinical studies to further evaluate and characterize candidate(s). |
| TRL 5 | <p>Advanced characterization of candidate and initiation of GMP process development: Continue non-GLP in vivo studies, and animal model and assay development. Establish draft Target Product Profiles. Develop a scalable and reproducible manufacturing process amenable to GMP. Animal models: Continue development of animal models for efficacy and dose-ranging studies. Assays: Initiate development of in-process assays and analytical methods for product characterization and release, including assessments of potency, purity, identity, strength, sterility, and quality as appropriate. Manufacturing: Initiate process development for small-scale manufacturing amenable to GMP. Target product profile: Draft preliminary Target Product Profile. Questions of shelf life, storage conditions, and packaging should be considered to ensure that anticipated use of the product is consistent with the intended use for which approval will be sought from FDA.</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 5A – Demonstrate acceptable Absorption, Distribution, Metabolism and Elimination characteristics and/or immune responses in non-GLP animal studies as necessary for IND filing. ■ 5B – Continue establishing correlates of protection, endpoints, and/or surrogate markers for efficacy for use in future GLP studies in animal models. Identify minimally effective dose to facilitate determination of “humanized” dose once clinical data are obtained. |
| TRL 6 | <p>GMP pilot lot production, IND submission, and phase 1 clinical trial(s): Manufacture GMP-compliant pilot lots. Prepare and submit Investigational New Drug (IND) package to FDA and conduct Phase 1 clinical trial(s) to determine the safety and pharmacokinetics of the clinical test article. Animal models: Continue animal model development via toxicology, pharmacology, and immunogenicity studies. Assays: Qualify assays for manufacturing quality control and immunogenicity, if applicable. Manufacturing: Manufacture, release and conduct stability testing of GMP-compliant bulk and formulated product in support of the IND and clinical trial(s). Target product profile: Update Target Product Profile as appropriate.</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 6A – Conduct GLP non-clinical studies for toxicology, pharmacology, and immunogenicity as appropriate. ■ 6B – Prepare and submit full IND package to FDA to support initial clinical trial(s). ■ 6C – Complete Phase 1 clinical trial(s) that establish an initial safety, pharmacokinetics and immunogenicity assessment as appropriate. |

(Continua)

(Continuação)

| | |
|-------|---|
| TRL 7 | <p>Scale-up, initiation of GMP process validation, and phase 2 clinical trial(s): Scale-up and initiate validation of GMP manufacturing process. Conduct animal efficacy studies as appropriate.⁴ Conduct Phase 2 clinical trial(s).³ Animal models: Refine animal model development in preparation for pivotal GLP animal efficacy studies. Assays: Validate assays for manufacturing quality control and immunogenicity if applicable. Manufacturing: Scale-up and validate GMP manufacturing process at a scale compatible with USG requirements. Begin stability studies of the GMP product in a formulation, dosage form, and container consistent with Target Product Profile. Initiate manufacturing process validation and consistency lot production. Target product profile: Update Target Product Profile as appropriate.</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 7A – Conduct GLP animal efficacy studies as appropriate for the product at this stage. ■ 7B – Complete expanded clinical safety trials as appropriate for the product (e.g., Phase 2). |
| TRL 8 | <p>Completion of GMP validation and consistency lot manufacturing, pivotal animal efficacy studies or clinical trials 3, and FDA approval or licensure: Finalize GMP manufacturing process. Complete pivotal animal efficacy studies or clinical trials (e.g., Phase 3), and/or expanded clinical safety trials as appropriate. Prepare and submit NDA/BLA. Manufacturing: Complete validation and manufacturing of consistency lots at a scale compatible with USG requirements. Complete stability studies in support of label expiry dating. Target product profile: Finalize Target Product Profile in preparation for FDA approval.</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 8A – Complete pivotal GLP animal efficacy studies or pivotal clinical trials (e.g., Phase 3), and any additional expanded clinical safety trials as appropriate for the product.³ ■ 8B – Prepare and submit New Drug Application (NDA) or Biologics Licensing Application (BLA) to the FDA. ■ 8C – Obtain FDA approval or licensure. |
| TRL 9 | <p>Post-licensure and post-approval activities:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 9A – Commence post-licensure/post-approval and Phase 4 studies (post-marketing commitments), such as safety surveillance, studies to support use in special populations, and clinical trials to confirm safety and efficacy as feasible and appropriate. ■ 9B – Maintain manufacturing capability as appropriate. |

Fonte: Departamento de Saúde dos Estados Unidos. Disponível em: <<https://www.medicalcountermeasures.gov/trl/integrated-trls/>>.

Nesse sentido, uma Etec destinada à produção de uma vacina seria justificada apenas se as condições do TRL 8 não estivessem satisfeitas. Caso a vacina em questão já tenha completado todos os requisitos de classificação em TRL 8, já não mais existiria risco tecnológico e a aquisição poderia empregar, por exemplo, uma licitação comum (a solução permanece no TRL anterior até que atenda a *todos* os requisitos do TRL superior).

O quadro 1 deixa evidente que mesmo vacinas em fases finais de teste (fase III) ainda não teriam completado o TRL 8 e, segundo a lógica da própria metodologia, ainda carregariam considerável volume de risco tecnológico. É justamente ao final do TRL 8 que se encerra a P&D propriamente dita e se inicia o acompanhamento de mercado.¹² Essa é a linha limite de execução de uma Etec.

4 DO CASO CONCRETO: VACINA PARA IMUNIZAÇÃO CONTRA O NOVO CORONAVÍRUS

Até 7 de julho de 2020, morreram no Brasil 65.487 pessoas em razão da infecção pelo novo coronavírus. Ao todo, o país acumulou o número de 1,6 milhão de infectados.¹³ Portanto, não é necessário discorrer aqui sobre a real necessidade do desenvolvimento de uma solução de saúde pública para o problema.

Entre as diferentes estratégias de enfrentamento, também mapeadas pelo Ipea,¹⁴ destaca-se o esforço de P&D destinado ao desenvolvimento de uma vacina eficiente que promova ampla imunização. Contudo, esse mesmo mapeamento, lastreado por ampla cobertura jornalística especializada, mostrou que ainda não existe uma vacina para o novo coronavírus.¹⁵ Isto é, a urgente demanda não encontra solução no mercado (até a edição final desta nota).

12. É evidente que essa separação entre o fim da P&D e o início do monitoramento de mercado é um tanto artificial e pode ser muito fluida em se tratando de vacinas e produtos biológicos.

13. Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br/>>.

14. Disponível em: <https://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/nota_tecnica/200520_notas_tecnicas_diset_n_64.pdf> e <<https://www.ipea.gov.br/cts/pt/central-de-conteudo/artigos/artigos/198-quais-sao-as-pesquisas-em-andamento-para-prevencao-e-tratamento-da-covid-20>>.

15. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/d41586-020-01989-z>>.

Dadas as características da criação de uma nova vacina, seu desenvolvimento irá depender de P&D formal com elevado custo e risco tecnológico. É verdade também que existe uma série de vacinas em diferentes fases de desenvolvimento, mas nenhuma delas está disponível no mercado.¹⁶ De fato, é de amplo conhecimento que as vacinas, mesmo em fases finais de testes, carregam grande incerteza, sobretudo sobre sua eficácia em ambiente real.¹⁷

Independentemente da incerteza, o Estado continua sendo exigido a encontrar uma solução. Tradicionalmente se pensaria em uma licitação para a aquisição de uma vacina pelo menor preço. Contudo, como proceder se a vacina ainda está indisponível? Como definir o preço? Que gestor aceitaria se responsabilizar pela aquisição de algo que pode nunca ser entregue? Que empresa aceitaria se comprometer por algo que pode nunca desenvolver? Uma licitação, inexigibilidade ou dispensa tradicional, para o fornecimento de uma vacina para o novo coronavírus exigiria responder a todas essas perguntas.

É justamente para essas situações, nas quais o risco tecnológico não permite se ter certeza mínima sobre a possibilidade de fornecimento, que foi criada e pensada a Etec. De fato, o desenvolvimento de vacinas, por seu elevado risco tecnológico em qualquer fase de P&D, alto custo e alta relevância social, constitui-se no caso mais emblemático para adoção de uma Etec. Nessa situação, a falha de mercado é evidente e robusta.

Sem a intervenção do Estado por meio de uma Etec, na qual se divide o risco tecnológico para atrair potenciais fornecedores, não haverá vacina para o novo coronavírus. De fato, é justamente isso que a China, a França, a Alemanha, a Inglaterra e os Estados Unidos querem evitar.

É anedótico, por exemplo, perceber que, se as formas tradicionais de aquisição funcionassem para situações de risco tecnológico, o Estado brasileiro já teria imunizado seus cidadãos contra os vírus da dengue, zika e chicungunha. Mas, como ainda não foi realizada nenhuma Etec nesse sentido, ainda sofremos com essas arboviroses.

É preciso considerar que a execução de uma Etec visando ao desenvolvimento de uma vacina para o novo coronavírus exige planejamento e pessoal qualificado. Muitas questões precisam ser respondidas ao longo do processo, que é complexo e desafiador. Contudo, a primeira pergunta – se é o caso de emprego de uma Etec – parece estar claramente equacionada quando se observam: *i*) a presença de risco tecnológico para o desenvolvimento; *ii*) a ausência de fornecedores no mercado; e *iii*) a completa inadequação dos métodos tradicionais de aquisição.

A revista *Nature* relaciona mais de duzentas vacinas em potencial atualmente em estudo.¹⁸ Não seria nem prático, nem eficiente classificá-las de acordo com o TRL exato. Contudo, é evidente que nenhuma completou o TRL 8, pois as mais avançadas entraram, apenas recentemente, na fase de testes com grandes amostras (fase III).

Assim, mesmo que um tanto óbvio para os agentes que atuam na área, não existe nenhuma solução disponível no mercado e os vários desenvolvimentos ainda não atingiram a maturidade suficiente para se verem livres da presença do risco tecnológico. Por isso, a julgar pelas informações atualmente disponíveis, a realização de uma Etec destinada ao desenvolvimento de uma vacina para o novo coronavírus atende aos critérios mínimos de presença de risco tecnológico e justifica a escolha por este instrumento.

Adicionalmente, é preciso lembrar que não existe nenhuma garantia de que vacinas em TRLs mais avançados sejam superiores, do ponto de vista da capacidade de imunização, ou mesmo sejam introduzidas antes do que vacinas em TRLs mais baixos. O desenvolvimento tecnológico é muito mais complexo do que nosso desejo de linearidade e nossa limitada capacidade para lidar com a incerteza própria das ciências da vida. Esse fato tem uma implicação relevante: mesmo que passe a existir uma vacina em TRL 8 ou mesmo TRL 9, é possível que ela não atenda os requisitos para se constituir em efetiva solução ao problema que se quer resolver.

Finalmente, é preciso considerar que o caso concreto se encontra em rápida evolução.¹⁹ Isto é, a tendência mais evidente é que o atual risco tecnológico seja diluído rapidamente e alguma vacina esteja disponível ainda no médio prazo. O problema é que o Estado que não apoiar a pesquisa neste momento e dividir o risco com potenciais fornecedores seguramente vai ser preterido quando uma dessas inúmeras vacinas estiver disponível. Quando isso ocorrer, nem o mais eficiente pregão por menor preço será capaz de saciar a demanda, pois não haverá oferta suficiente.

16. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>>.

17. Disponível em: <<https://www.medicalcountermeasures.gov/trl/integrated-trls/>>. As vacinas mais avançadas estariam em fase III, o que equivale à tentativa de se atingir o TRL 8.

18. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/d41586-020-01092-3>>.

19. Disponível em: <<https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>>.

Ipea – Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada

EDITORIAL

Coordenação

Reginaldo da Silva Domingos

Assistente de Coordenação

Rafael Augusto Ferreira Cardoso

Supervisão

Camilla de Miranda Mariath Gomes

Everson da Silva Moura

Editoração

Aeromilson Trajano de Mesquita

Cristiano Ferreira de Araújo

Danilo Leite de Macedo Tavares

Herlyson da Silva Souza

Jeovah Herculano Szervinsk Junior

Leonardo Hideki Higa

Capa

Danielle de Oliveira Ayres

Flaviane Dias de Sant'ana

*The manuscripts in languages other than Portuguese
published herein have not been proofread.*

Livraria Ipea

SBS – Quadra 1 – Bloco J – Ed. BNDES, Térreo

70076-900 – Brasília – DF

Tel.: (61) 2026-5336

Correio eletrônico: livraria@ipea.gov.br

Composto em linux libertine 10/13 (texto)
Ubuntu bold (títulos, gráficos e tabelas)
Brasília-DF

Missão do Ipea

Aprimorar as políticas públicas essenciais ao desenvolvimento brasileiro por meio da produção e disseminação de conhecimentos e da assessoria ao Estado nas suas decisões estratégicas.

ipea Instituto de Pesquisa
Econômica Aplicada

MINISTÉRIO DA
ECONOMIA





Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Ciência e Tecnologia
Coordenação-Geral de Ações Estratégicas em Pesquisa Clínica

DESPACHO

CGPCLIN/DECIT/SCTIE/MS

Brasília, 03 de agosto de 2020.

Referência: 0015406597

Registro NUP nº 19687.104268/2020-28

Interessado: Assessoria de Assuntos Internacionais em Saúde/MS

Ao GAB/SCTIE

Assunto: Utilização da "Encomenda Tecnológica" para ação governamental de combate à pandemia.

1. Em atenção ao Despacho GAB/SE (0015407593) e Despacho GAB/SCTIE (0015942563) solicitando manifestação em relação ao Ofício nº 148207/2020/ME (0015406597) e Nota Técnica nº 24053/2020/ME (0015406874), do Ministério da Economia, contendo análise técnica detalhada sobre a utilização da "Encomenda Tecnológica" na área de saúde, este Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit) da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde informa que:

2. A Nota Técnica do Ministério da Economia (0015406874) que dispõe sobre normativas para utilização da "Encomenda Tecnológica"(Etec) e descreve a pertinência deste instrumento para desenvolvimento tecnológico de vacinas e outras soluções inovadoras para apoiar o combate à pandemia, assim como a Nota Técnica n. 71 "Vacina para o novo coronavírus: um caso clássico de encomenda tecnológica" (0016022470), produzida pelo Instituto de Pesquisa Econômica e Aplicada (Ipea) que apresenta elementos de racionalidade econômica que permitem afirmar que Etec é o instrumento mais adequado a esse fim, embasaram e corroboraram a análise técnica realizada pelo Ministério da Saúde e pela Fiocruz que considerou importante e oportuna a Encomenda Tecnológica, a fim de viabilizar e acelerar o processo de pesquisa e desenvolvimento (P&D) da vacina contra a Covid-19, no âmbito das ações para o enfrentamento da Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) decorrente de infecção humana pelo novo coronavírus.

3. Restitui-se o processo ao GAB/SCTIE para resposta à parte interessada.

Atenciosamente,

PRISCILLA AZEVEDO SOUZA

Coordenadora-Geral de Ações Estratégicas em Pesquisa Clínica - Substituta

De acordo.

CAMILE GIARETTA SACHETTI

Diretora do Departamento de Ciência e Tecnologia



Documento assinado eletronicamente por **Camile Giaretta Sachetti, Diretor(a) do Departamento de Ciência e Tecnologia**, em 12/08/2020, às 22:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Priscilla Azevedo Souza, Coordenador(a)-Geral de Ações Estratégicas em Pesquisa Clínica, Substituto(a)**, em 13/08/2020, às 15:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0016029049** e o código CRC **1B39AA70**.

Referência: Processo nº 19687.104268/2020-28

SEI nº 0016029049



Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Ciência e Tecnologia
Coordenação-Geral de Ações Estratégicas em Pesquisa Clínica

DESPACHO

CGPCLIN/DECIT/SCTIE/MS

Brasília, 04 de setembro de 2020.

Referência: 0015407593, 0016153924, 0016179724

Registro NUP 19687.104268/2020-28

Interessado: GAB/SE

Ao GAB/SCTIE

Assunto: Utilização da "Encomenda Tecnológica" para ação governamental de combate à pandemia.

1. Trata-se do Despacho GAB/SE (0016179724) e do Despacho GAB/SE (0016153924), que reitera solicitação de análise e manifestação sobre o Ofício nº 148207/2020/ME (0015406597) e Nota Técnica nº 24053/2020/ME (0015406874), do Ministério da Economia.
2. *A priori*, insta registrar que este Departamento já se manifestou no presente processo por meio do Despacho CGPCLIN (0016029049). Adicionalmente, registra-se que a referida Nota Técnica nº 24053/2020/ME foi analisada e subsidiou a tomada de decisão referente à Encomenda Tecnológica formalizada entre a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e a empresa AstraZeneca, conforme se depreende dos parágrafos 2.14 e 2.16 da Nota Técnica nº 25/2020-CGPCLIN/DECIT/SCTIE/MS (0016051533), constante do processo 25000.088190/2020-61, que apresentou a síntese do histórico do processo de tomada de decisão pelo Governo Federal em relação à vacina AZD1222/ChAdOx1 n-Cov contra SARS-CoV-2.
3. Restitui-se o processo ao GAB/SCTIE para conhecimento e posterior encaminhamento à Secretaria-Executiva.

Atenciosamente,

PRISCILLA AZEVEDO SOUZA
Coordenadora-Geral de Ações Estratégicas em Pesquisa Clínica - Substituta

De acordo.

CAMILE GIARETTA SACHETTI
Diretora do Departamento de Ciência e Tecnologia



Documento assinado eletronicamente por **Camile Giaretta Sachetti, Diretor(a) do Departamento de Ciência e Tecnologia**, em 15/09/2020, às 11:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Priscilla Azevedo Souza, Coordenador(a)-Geral de Ações Estratégicas em Pesquisa Clínica, Substituto(a)**, em 15/09/2020, às 12:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0016568259** e o código CRC **A5346953**.

Referência: Processo nº 19687.104268/2020-28

SEI nº 0016568259



Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Ciência e Tecnologia
Coordenação-Geral de Ações Estratégicas em Pesquisa Clínica

NOTA INFORMATIVA Nº 2/2021-CGPCLIN/DECIT/SCTIE/MS

ASSUNTO

1. A presente Nota Informativa apresenta subsídios técnicos em atenção ao Ofício de Requisição 33, de 12 de março de 2021, proveniente da Secretaria de Controle Externo da Saúde do Tribunal de Contas da União (0019543338), por meio do qual se requer informações sobre o contrato de Encomenda Tecnológica firmado pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) com o Laboratório AstraZeneca para a produção de vacina contra a Covid-19.

ANÁLISE

2. Insta destacar que o Ofício de Requisição 33, de 12 de março de 2021, da Secretaria de Controle Externo da Saúde do Tribunal de Contas da União, solicita do Ministério da Saúde os seguintes questionamentos:

"a) informe as ações que tem adotado no âmbito do acompanhamento e supervisão do Contrato de Encomenda Tecnológica firmado pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) com o Laboratório AstraZeneca para a produção de vacina para a Covid-19, com o intuito de assegurar:

a.1) o cumprimento do cronograma para entrega das vacinas produzidas com o Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) adquirido do Laboratório AstraZeneca;

a.2) a assinatura do contrato de transferência de tecnologia do IFA;

a.3) a transferência de tecnologia da produção do IFA para a Fiocruz;

b) apresente o cronograma mensal previsto para o recebimento das 100 milhões de doses da vacina para a Covid-19 que serão produzidas na Fiocruz, após a transferência de tecnologia da produção do IFA;

c) informe as medidas a serem adotadas, caso o processo de transferência de tecnologia da produção do IFA para a Fiocruz não esteja concluído até o mês de julho de 2021, em face do risco de não disponibilização das vacinas integralmente produzidas no país."

3. *A priori*, incumbe registrar que o Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit/SCTIE/MS), de acordo com o Decreto nº 9.795/2019, é a área responsável por coordenar e executar, no âmbito do Ministério da Saúde, as ações e programas de pesquisa e de desenvolvimento científico e tecnológico em saúde, competindo-lhe fomentar a produção científica e produzir sínteses de evidências científicas para subsidiar a tomada de decisão do gestor federal do Sistema Único de Saúde.

4. Nesse sentido, desde abril de 2020, o Ministério da Saúde monitora periodicamente o desenvolvimento técnico e científico das vacinas contra a Covid-19, realiza reuniões técnicas com inúmeras desenvolvedoras, bem como negocia e firma contratos para aquisição de vacinas a serem incluídas no Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a Covid-19 (PNO), elaborado pelo Ministério da Saúde. No documento denominado "Linha do Tempo das Vacinas contra Covid-19" (0019628971), estão detalhados os marcos estruturantes que permitiram a aquisição pelo Ministério da Saúde de vacinas contra a Covid-19. Ainda, há minuciosa descrição do processo de articulação relativa à vacina de Oxford/AstraZeneca.

5. A título de esclarecimento, é primordial apontar que o contrato de encomenda tecnológica (Etec) foi firmado entre a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e a farmacêutica AstraZeneca, em 08 de setembro de 2020, não sendo parte signatária do contrato o Ministério da Saúde. A autorização normativa para a formalização do aludido contrato encontra respaldo na Lei nº 10.973, de 2 de dezembro de 2004, com as alterações promovidas pela Lei nº 13.243, de 2016, que dispôs sobre incentivos à inovação e à pesquisa científica e

tecnológica no ambiente produtivo e dá outras providências.

6. Com fulcro em citado ordenamento normativo, foi editada, em 06 de agosto de 2020, a Medida Provisória nº 994, convertida na Lei nº 14.107, de 3 de dezembro de 2020, que abriu crédito extraordinário em favor do Ministério da Saúde, no valor de R\$ 1.994.960.005,00, (um bilhão, novecentos e noventa e quatro milhões, novecentos e sessenta mil e cinco reais), para o fim que especifica. É mister esclarecer que o crédito foi aberto para a unidade gestora 36201 - Fundação Oswaldo Cruz. Dessarte, a abertura do crédito extraordinário ocorreu diretamente à Fiocruz, não havendo, portanto, descentralização ou repasse do Ministério da Saúde. Ademais, cabe fazer alusão a que, não obstante estar vinculada ao Ministério da Saúde, a Fiocruz possui autonomia jurídica, administrativa e financeira, enquanto fundação pública.

7. Não obstante a autonomia da Fiocruz, o Ministério da Saúde publicou a Portaria GM/MS nº 3.290, de 4 de dezembro de 2020 (0017966060), que instituiu o Comitê Técnico para o acompanhamento das ações relativas à vacina AZD 1222/ChAdOx1 n-CoV19 contra a Covid19, decorrentes da Encomenda Tecnológica firmada pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e a empresa AstraZeneca. De acordo com a referida portaria, compete ao Comitê Técnico (CT) acompanhar as ações de pesquisa, desenvolvimento, produção, contratualização, transferência e incorporação tecnológica da vacina AZD 1222/ChAdOx1 nCoV19 contra a Covid-19. O Comitê reúne-se periodicamente e tem previsão de duração de 180 dias e conta com representantes, titular e suplente, do Gabinete do Ministro de Estado da Saúde (GM/MS); da Secretaria-Executiva (SE/MS); da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS); e da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS). A SE/MS é responsável pela coordenação do Comitê, ao passo que este Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit/SCTIE) exerce as atribuições de Secretaria-Executiva do CT. Um relatório final contendo as atividades desenvolvidas pelo CT deverá ser entregue ao Ministro de Estado da Saúde em até dez dias contados da data do encerramento das atividades do Comitê.

8. Até a presente data, o Comitê Técnico realizou três reuniões ordinárias e duas visitas técnicas (0019628976) que contaram com a presença de representantes do Ministério da Saúde, da Fiocruz e da AstraZeneca Brasil. Em síntese, nessas reuniões foram tratados os seguintes assuntos: cronograma de entrega da vacina ao Ministério da Saúde; cronograma de chegada do IFA à Fiocruz; andamento do contrato de transferência de tecnologia; compartilhamento de informações mais recentes sobre as tratativas técnicas entre Fiocruz e AstraZeneca; implementações de melhorias e ajustes na infraestrutura fabril de Bio-Manguinhos/Fiocruz; aspectos regulatórios do pedido de submissão contínua feito por Fiocruz à Anvisa, para registro sanitário da vacina; resultados de ensaios clínicos sobre a eficácia e segurança da vacina; estudos de eficácia da vacina em relação à variantes do Sars-CoV-2, entre outros assuntos estratégicos quanto à disponibilização da vacina à população brasileira.

9. Para além das reuniões ordinárias, destaca-se o contato frequente entre a gestão do Ministério da Saúde e a Fiocruz, a fim de manter alinhamento estratégico e compartilhamento de informações atualizadas. Em 10 de março de 2021, no intuito de mitigar possíveis riscos e atrasos na entrega das vacinas pela Fiocruz, foi enviado à Presidente da Fiocruz o Ofício nº 621/2021/SE/GAB/MS (0019628980), solicitando envio de informações atualizadas referentes a:

- a. cronograma de recebimento do IFA pela Fiocruz;
- b. cronograma mensal e semanal de entrega de doses prontas da vacina ao Ministério da Saúde;
- c. capacidade de produção de doses com o IFA atualmente disponível;
- d. cronograma de submissão da vacina à Anvisa, com provável data de aprovação do registro (citando possíveis óbices);
- e. data prevista para celebração do contrato que assegura a transferência de tecnologia entre a Fiocruz e a AstraZeneca; e
- f. data prevista para início da produção local de IFA.



Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Ciência e Tecnologia
Coordenação-Geral de Ações Estratégicas em Pesquisa Clínica

NOTA TÉCNICA Nº 23/2020-CGPCLIN/DECIT/SCTIE/MS

1. ASSUNTO

1.1. Nota Técnica para subsidiar a Exposição de Motivos para proposta de Medida Provisória (MP) de crédito orçamentário que destinará recursos específicos para viabilização da vacina contra COVID-19 no âmbito da parceria da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) com a empresa AstraZeneca/Universidade de Oxford.

2. ANÁLISE

2.1. Trata-se de Nota Técnica que visa subsidiar elaboração de Exposição de Motivos para MP que visa disponibilizar crédito orçamentário para recursos específicos para viabilização da vacina contra COVID-19 no âmbito da parceria da Fiocruz com a empresa AstraZeneca/Universidade de Oxford. Na Nota em tela, estão disponibilizadas informações técnicas para caracterizar a relevância da MP no contexto das ações de enfrentamento da COVID-19 e a utilização do instrumento Encomenda Tecnológica (Etec) para o desenvolvimento da vacina em questão no país. Ao final, apresenta-se ainda uma Minuta de MP.

2.2. A proposta de MP visa abrir crédito extraordinário em favor da Fiocruz, no valor ainda a ser informado pela referida Fundação, para viabilizar e garantir a execução das ações voltadas à obtenção de possível vacina segura e eficaz na imunização da população brasileira, no âmbito das ações governamentais de enfrentamento da emergência em saúde pública de importância internacional em decorrência da Infecção Humana pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), causador da Covid-19.

2.3. A medida possibilitará o estabelecimento de Encomenda Tecnológica (Etec), a ser firmada entre a Fiocruz, Instituição de Ciência e Tecnologia (ICT) vinculada a este Ministério, e a empresa farmacêutica AstraZeneca, que em parceria com a Universidade de Oxford está realizando esforço de pesquisa e desenvolvimento (P&D) de vacina contra a Covid-19, denominada AZD1222 / ChAdOx1 nCoV-19. Avaliações técnicas do Ministério da Saúde e da Fiocruz consideraram este esforço de P&D, dentre todos os outros em andamento para a disponibilização de uma vacina, como o mais promissor no momento. Esta avaliação é publicamente ratificada por organismos internacionais, entre eles a Organização Mundial da Saúde (OMS)[1].

2.4. Como a vacina ainda se encontra em fase de pesquisa, a demanda do Estado brasileiro só poderá ser atendida na medida em que ele assumir, em conjunto com os parceiros, parte dos riscos tecnológicos. Isso porque o futuro acesso prioritário de uma possível vacina está vinculado, neste momento, ao

empreendimento de caráter internacional para desenvolver a vacina. Assim, nesse primeiro momento é preciso apoiar o esforço privado de pesquisa, para garantir oferta adequada em tempo oportuno, caso a vacina se mostre segura e eficaz.

2.5. É importante destacar que esforços coletivos estão sendo necessários para a viabilidade desta ação de Estado, que envolve diversos órgãos governamentais além do Ministério da Saúde, como Ministério da Economia, Casa Civil, Instituto de Pesquisa Econômica e Aplicada (Ipea), Ministério das Relações Exteriores (MRE) e outros, de modo a desenhar o melhor modelo de contratação da vacina e da sua tecnologia de produção, por meio do instrumento administrativo de encomenda tecnológica.

2.6. A Etec é um tipo especial de compra pública (direta) no qual o Estado adquire o esforço de pesquisa e desenvolvimento (P&D) destinado a encontrar solução não disponível no mercado para aplicação específica. Foi criada para dar tratamento econômico eficiente nas situações em que existe uma demanda por determinada solução, mas esta solução não está disponível no mercado e, para que esteja, é necessário, primeiro, que seja estudada e desenvolvida. Portanto, necessariamente envolve risco tecnológico, elemento inerente ao processo de P&D.

2.7. A Etec é um dos instrumentos de estímulo à inovação instituídos pela Lei nº 10.973/2004 (Lei de Inovação), alterada pela Lei nº 13.243/2016, regulamentadas pelo Decreto nº 9.283/2018. Este instrumento permite que se adquira o esforço de P&D necessário para a disponibilização da solução e, caso a solução seja de fato encontrada, a compra de unidades suficientes dela para que a demanda inicial seja atendida. Portanto, o instrumento contratual da Etec permite a opção de compra dos resultados.

2.8. A análise técnica realizada pelo Ministério da Saúde, em conjunto com a Fiocruz, embasada em nota técnica produzida pelo IPEA, considerou importante e oportuna a referida Etec a fim de viabilizar e acelerar o processo de P&D da vacina contra a Covid-19, no âmbito das ações para o enfrentamento da Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) decorrente de infecção humana pelo novo coronavírus.

2.9. Considerando as características do instrumento contratual selecionado, o atendimento à demanda do Estado será fracionado em duas etapas. Uma primeira, da Etec propriamente dita, na qual o governo federal apoiará a P&D público-privada e uma segunda que só ocorrerá se a primeira atingir objetivos pré-determinados, na qual os resultados (vacina) serão adquiridos em grande quantidade. Para isso, o contrato de Etec deverá possuir opção de compra dos resultados que só será exercida na medida em que os esforços de P&D produzirem resultados adequados à necessidade do país. Destaca-se que, mesmo que a fase de P&D não produza os resultados desejados e necessários, toda a tecnologia e conhecimento envolvido será transferido à Fiocruz de sorte a garantir a autonomia e soberania do país na produção de outras tecnologias e insumos para a saúde.

2.10. A urgência é decorrente do avanço da pandemia no Brasil e busca evitar que a população brasileira seja privada do acesso a uma possível vacina em tempo oportuno, uma vez que, dada a grande demanda global, as empresas produtoras estão priorizando a oferta dos países que se dispõem a apoiar financeiramente as fases de P&D. Além disso, garantirá o acesso ao Ingrediente Farmacêutico Ativo (IFA), tanto na fase de desenvolvimento quanto na fase de produção em escala, com preço que viabilize o acesso amplo à vacina pela

população brasileira, durante o período da pandemia. Destaca-se que, mesmo na presença de risco tecnológico, as negociações em andamento já definiram o preço numa eventual opção de compra para as doses no volume planejado.

2.11. Tendo em vista que a Covid-19 é a maior pandemia da história recente da humanidade já tendo ocasionado mais de 12,9 milhões de casos confirmados no mundo e 570.288 mortes até o dia 14/07/2020 e no Brasil, a confirmação de 1,9 milhões de casos e 74.000 óbitos, entende-se, desta forma a relevância, por sua vez, da necessidade de uma vacina segura e eficaz contra o novo coronavírus (SARS-CoV-2), sendo que a imunização deve ser capaz de prevenir, conter e interromper a transmissão do SARS-CoV-2. Essa ação significa um avanço para o desenvolvimento de tecnologia nacional e uma concreta mostra do esforço do Governo Federal de encontrar as melhores soluções para a proteção da população brasileira.

2.12. Já o risco tecnológico corresponde a uma das premissas básicas para realização da Etec e elemento intrínseco ao processo de P&D. Faz-se presente também devido à urgência pela busca de uma solução efetiva para manutenção da saúde pública e segurança à retomada do crescimento econômico brasileiro. Conforme Decreto nº 9.283/2018, considera-se risco tecnológico a possibilidade de insucesso no desenvolvimento de solução, decorrente de processo em que o resultado é incerto em função do conhecimento técnico-científico insuficiente à época em que se decide pela realização da ação. Esta vacina encontra-se na Fase III de desenvolvimento e se apresenta como uma das mais promissoras. Tão logo seja comprovada sua eficácia e segurança, seu registro junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) será obtido e a Fiocruz poderá imediatamente iniciar seu fornecimento a este Ministério.

2.13. Trata-se, portanto, de uma ação típica de Estado, de enfrentamento de grave crise sanitária, na defesa da saúde de sua população, cujos riscos inerentes deveriam ser partilhados por mais de um poder da República, significando que esta Medida Provisória ultrapassa seu propósito inicial de solicitação de crédito extraordinário, buscando no Congresso Nacional anuência e aprovação dessa iniciativa de elevadíssima importância.

2.14. Cabe frisar que os recursos serão totalmente utilizados para atender à situação de emergência decorrente da Covid-19 e, portanto, adstritos ao período da calamidade pública de que trata o Decreto Legislativo nº 6, de 20 de março de 2020.

2.15. Informa-se, ainda, que a proposição está em conformidade com o disposto no art. 62, combinado com o § 3º do art. 167, da Constituição, e na Emenda Constitucional nº 106, de 7 de maio de 2020.

2.16. Por fim, a seguir encontra-se uma minuta de Medida Provisória, que visa efetivar a abertura de crédito extraordinário, bem como quadro com discriminação orçamentária.

[Minuta de Medida Provisória]

MEDIDA PROVISÓRIA Nº XXX, DE XX DE JULHO DE 2020

Ementa: Abre crédito extraordinário, em favor do Ministério da Saúde, no valor

de xxxxx (xxxxxxxreais), para os fins que especifica.

O PRESIDENTE DA REPÚBLICA, no uso da atribuição que lhe confere o art. 62, combinado com o art. 167, § 3º, da Constituição, adota a seguinte Medida Provisória, com força de lei:

Art. 1º Fica aberto crédito extraordinário, em favor do Ministério da Saúde, no valor de xxxxxx (xxxxxxx de reais), para atender à programação constante do Anexo.

Art. 2º Esta Medida Provisória entra em vigor na data de sua publicação.

Brasília, xx de julho de 2020; 199º da Independência e 132º da República.

JAIR MESSIAS BOLSONARO

Paulo Guedes

QUADRO ANEXO À EXPOSIÇÃO DE MOTIVOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE

ÓRGÃO: 36000 - Ministério da Saúde

UNIDADE: 36201 - Fundação Oswaldo Cruz

Crédito Extraordinário

| ANEXO | | Crédito Extraordinário | |
|----------------------------------|--------------|-----------------------------------|-------|
| PROGRAMA DE TRABALHO (APLICAÇÃO) | | | |
| FUNCIONAL | PROGRAMÁTICA | PROGRAMA/AÇÃO/LOCALIZADOR/PRODUTO | VALOR |
| | | | |
| | | | |
| Total | | | |

[1] Degravação da coletiva de imprensa realizada pela OMS, em 26 de junho de 2020 sobre o ACT Accelerator. Disponível em: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/transcripts/act-accelerator-technical-update-and-press-briefing-26th-june.docx?sfvrsn=b88700e1_0>.

3. CONCLUSÃO

3.1. Diante do exposto, resta claro a justificativa e relevância da proposta de MP e da realização de uma Etec para viabilizar a vacina contra

COVID-19 para a população brasileira.

FELIPE FAGUNDES SOARES
Consultor Técnico

De acordo

CAMILE GIARETTA SACHETTI
Diretora do Departamento de Ciência e Tecnologia



Documento assinado eletronicamente por **Camile Giaretta Sachetti**, **Diretor(a) do Departamento de Ciência e Tecnologia**, em 23/07/2020, às 18:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Felipe Fagundes Soares**, **Consultor Técnico**, em 23/07/2020, às 18:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0015896002** e o código CRC **D09CC4A5**.

Referência: Processo nº 25000.104076/2020-96

SEI nº 0015896002

Coordenação-Geral de Ações Estratégicas em Pesquisa Clínica - CGPCLIN
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900
Site - saude.gov.br

PORTARIA GM/MS Nº 3.290, DE 4 DE DEZEMBRO DE 2020

Institui Comitê Técnico para o acompanhamento das ações relativas à vacina AZD 1222/ChAdOx1 n-CoV19 contra a Covid-19, decorrentes da Encomenda Tecnológica firmada pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e a empresa AstraZeneca.

O MINISTRO DE ESTADO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem os incisos I e II do parágrafo único do art. 87 da Constituição, resolve:

Art. 1º Fica instituído o Comitê Técnico para o acompanhamento das ações relativas à vacina AZD 1222/ChAdOx1 n-CoV19 contra a Covid-19, decorrentes da Encomenda Tecnológica firmada pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e a empresa AstraZeneca.

Art. 2º Compete ao Comitê Técnico acompanhar as ações de pesquisa, desenvolvimento, produção, contratualização, transferência e incorporação tecnológica da vacina AZD 1222/ChAdOx1 n-CoV19 contra a Covid-19.

Parágrafo único. O Comitê Técnico enviará, quinzenalmente, relatórios sobre o acompanhamento das ações previstas no caput.

Art. 3º O Comitê Técnico será composto por um representante:

I - do Gabinete do Ministro de Estado da Saúde (GM/MS);

II - da Secretaria-Executiva (SE/MS);

III - da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS); e

IV - da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS).

§ 1º O Comitê Técnico será coordenado pelo representante da Secretaria-Executiva (SE/MS).

§ 2º Cada representante terá um suplente, que o substituirá em suas ausências e seus impedimentos.

§ 3º Os representantes do Comitê Técnico e respectivos suplentes serão indicados pelos titulares dos órgãos que representam e designados pelo Secretário-Executivo.

§ 4º O Coordenador do Comitê Técnico poderá convidar agentes públicos, especialistas e pesquisadores de instituições públicas e privadas para participar de suas reuniões.

Art. 4º O Comitê Técnico se reunirá, em caráter ordinário, quinzenalmente, e, em caráter extraordinário, sempre que convocado por seu coordenador.

Art. 5º O Comitê Técnico terá a duração de até 180 (cento e oitenta) dias, contados a partir da data de publicação desta Portaria, podendo ser prorrogado por igual período.

Parágrafo único. O relatório final sobre as atividades desenvolvidas pelo Comitê Técnico será encaminhado ao Ministro de Estado da Saúde em até dez dias contados da data do encerramento das atividades do Comitê.

Art. 6º A Secretaria-Executiva do Comitê Técnico será exercida pelo Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit/SCTIE/MS).

Art. 7º A participação no Comitê Técnico será considerada prestação de serviço público relevante, não remunerada.

Art. 8º Os membros e convidados do Comitê que se encontrarem no Distrito Federal se reunirão presencialmente, e os membros e convidados que se encontrem em outros entes federativos participarão da reunião por meio de videoconferência.

Art. 9º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

EDUARDO PAZUELLO

PORTARIA Nº 3.291, DE 4 DE DEZEMBRO DE 2020

Prorroga a habilitação de leitos de Suporte Ventilatório Pulmonar para atendimento exclusivo dos pacientes da COVID-19 e estabelece recurso financeiro do Bloco de Manutenção das Ações e Serviços Públicos de Saúde - Grupo Coronavírus (COVID 19), a ser disponibilizado ao Estado do Maranhão.

O MINISTRO DE ESTADO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem os incisos I e II do parágrafo único do art. 87 da Constituição, e Considerando a Lei nº 13.979, de 6 de fevereiro de 2020, que dispõe sobre as medidas para enfrentamento da emergência de saúde pública de importância internacional decorrente do Coronavírus responsável pelo surto de 2019;

Considerando a Portaria GM/MS nº 828, de 17 de abril de 2020, que altera a Portaria de Consolidação GM/MS nº 6, de 28 de setembro de 2017, para dispor sobre os Grupos de Identificação Transferências Federais de Recursos da Saúde;

Considerando a Portaria SAES/MS nº 510, de 16 de junho de 2020, que inclui leito e habilitação de Suporte Ventilatório Pulmonar no CNES e procedimentos de diárias na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS, para atendimento exclusivo dos pacientes do COVID-19;

Considerando a Portaria GM/MS nº 1.862, de 29 de julho de 2020, que altera a Portaria GM/MS nº 1.521, de 15 de junho de 2020, que autoriza a habilitação de leitos de Suporte Ventilatório Pulmonar, para atendimento exclusivo dos pacientes da COVID-19;

Considerando a Portaria GM/MS nº 1.863, de 29 de julho de 2020 que altera a Portaria GM/MS nº 1.514, de 15 de junho de 2020, que define os critérios técnicos para a implantação de Unidade de Saúde Temporária para assistência hospitalar - HOSPITAL DE CAMPANHA - voltadas para os atendimentos aos pacientes no âmbito da emergência pela pandemia da COVID-19; e

Considerando a documentação apresentada pelo Estado do Maranhão na Proposta SAIPS nº 134018 e a correspondente avaliação da Coordenação-Geral de Atenção Hospitalar e Domiciliar do Departamento de Atenção Hospitalar, Domiciliar e de Urgência - CGAHD/DAHU/SAES/MS, constante do NUP-SEI nº 25000.166783/2020-76, resolve:

Art. 1º Fica prorrogada, excepcionalmente pelo prazo de 30 (trinta) dias, a habilitação de leitos de Suporte Ventilatório Pulmonar para atendimento exclusivo dos pacientes da COVID-19, do estabelecimento descrito no Anexo a esta Portaria.

Parágrafo único. O período de 30 (trinta) dias será contado a partir da data de expiração dos 30 dias da prorrogação dos leitos constante da Portaria citada no Anexo, referente à competência Novembro/2020. Finalizada a situação de emergência de saúde pública, de importância internacional decorrente do Coronavírus (COVID-19), nos termos do art. 4º, § 1º, da Lei nº 13.979, de 6 de fevereiro de 2020, essas habilitações poderão ser encerradas a qualquer tempo.

Art. 2º Fica estabelecido recurso financeiro do Bloco de Manutenção das Ações e Serviços Públicos de Saúde - Grupo Coronavírus (COVID 19), a ser disponibilizado ao Estado do Maranhão, em parcela única, no montante de R\$ 71.808,00 (setenta e um mil oitocentos e oito reais).

Parágrafo único. O recurso disponibilizado no caput equivale ao período de 30 (trinta) dias.

Art. 3º O Fundo Nacional de Saúde adotará as medidas necessárias para a transferência, do montante estabelecido no art. 2º, ao Fundo Estadual de Saúde do Maranhão, em parcela única, mediante processo autorizativo encaminhado pela Secretaria de Atenção Especializada à Saúde.

Art. 4º O recurso orçamentário, objeto desta Portaria, correrá por conta do orçamento do Ministério da Saúde, devendo onerar o Programa de Trabalho 10.122.5018.21C0.6500 - Enfrentamento da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional Decorrente do Coronavírus - Plano Orçamentário CV70 - Medida Provisória nº 967, de 19 de maio de 2020.

Art. 5º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

EDUARDO PAZUELLO

ANEXO

| UF | IBGE | MUNICÍPIO | ESTABELECIMENTO | CNES | GESTÃO | Nº PROPOSTA SAIPS | CÓDIGO, TIPO E DESCRIÇÃO DA PRORROGAÇÃO | PORTARIA DE HABILITAÇÃO | PORTARIA DE PRORROGAÇÃO | TOTAL DE Nº LEITOS A PRORROGAR | VALOR (R\$) |
|----|--------|-----------|--|---------|----------|-------------------|--|--|--|--------------------------------|-------------|
| MA | 210820 | PEDREIRAS | HOSPITAL DE CAMPANHA DR KLEBER CARVALHO BRANCO | 0196231 | ESTADUAL | 134018 | 28.06 - LEITOS DE SUPORTE VENTILATORIO PULMONAR - COVID-19 | PORTARIA Nº 2.189/GM/MS, DE 21 DE AGOSTO DE 2020 | PORTARIA Nº 3.139/GM/MS, DE 19 DE NOVEMBRO DE 2020 | 5 | 71.808,00 |

PORTARIA GM/MS Nº 3.292, DE 4 DE DEZEMBRO DE 2020

Bloqueia a transferência de recursos financeiros do Piso Fixo de Vigilância Sanitária (PF-Visa) ou do Piso Variável de Vigilância Sanitária (PV-visa), do Bloco de Manutenção das Ações e Serviços Públicos de Saúde para os municípios irregulares quanto ao cadastro dos serviços de vigilância sanitária no Sistema de Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (SCNES), relativos aos repasses do primeiro semestre do ano de 2021, desbloqueia a transferência dos recursos financeiros do PF-Visa para os municípios constantes da Portaria nº 1.777/GM/MS, de 15 de julho de 2020, que regularizaram a situação junto ao SCNES, e cancela o inciso IV do art. 3º da Portaria nº 2.298/GM/MS, de 27 de agosto de 2020.

O MINISTRO DE ESTADO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe confere o inciso I e II do parágrafo único do art. 87 da Constituição, e Considerando a Portaria Consolidada nº 1/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, que consolida as normas sobre os direitos e deveres dos usuários da saúde, a organização e o funcionamento do Sistema Único de Saúde, e suas alterações;

Considerando a Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, que consolida as normas sobre o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde, e suas alterações;

Considerando a Portaria nº 682/GM/MS, de 2 de abril de 2020 (*), que atualiza, para o ano de 2020, os valores dos repasses de recursos financeiros federais referente ao Piso Fixo de Vigilância Sanitária (PF-Visa), do Bloco de Manutenção das Ações e Serviços Públicos de Saúde para os Estados, Distrito Federal e Municípios, destinados à execução das ações de vigilância sanitária, em função do ajuste populacional de que trata o art. 463, da Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 6 de setembro de 2017;

Considerando a Portaria nº 1.777/GM/MS, de 15 de julho de 2020, que bloqueia a transferência de recursos financeiros do Piso Fixo de Vigilância Sanitária (PF-Visa) ou do Piso Variável de Vigilância Sanitária (PV-visa), do Bloco de Manutenção das Ações e Serviços Públicos de Saúde para os municípios irregulares quanto ao cadastro dos serviços de vigilância sanitária no Sistema de Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (SCNES), relativos aos repasses do segundo semestre do ano de 2020 e desbloqueia a transferência dos recursos financeiros do PF-Visa para os municípios constantes da Portaria nº 1.143/GM/MS, de 18 de maio de 2020, que regularizaram a situação junto ao SCNES; e

Considerando a responsabilidade do Ministério da Saúde pelo monitoramento da utilização dos recursos do Bloco de Vigilância em Saúde transferidos para Estados, Distrito Federal e Municípios e a responsabilidade da Agência Nacional de Vigilância Sanitária pelo monitoramento da regularidade na alimentação do Sistema de Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (SCNES), resolve:

Art. 1º Bloquear os repasses financeiros do Piso da Vigilância Sanitária (fixo + variável) dos municípios irregulares quanto ao cadastro do serviço de vigilância sanitária no SCNES constantes do Anexo I a esta Portaria, referente às parcelas 1 a 6/2021 do Piso Fixo e do Piso Variável (se houver o piso variável), de acordo com monitoramento realizado no dia 1º de dezembro de 2020.

Art. 2º Desbloquear os repasses financeiros do Piso Fixo da Vigilância Sanitária de que trata a Portaria nº 1.777/GM/MS, de 15 de julho de 2020, referente às parcelas 7 a 12/2020, para os municípios que regularizaram o cadastro do serviço de vigilância sanitária no SCNES constantes do Anexo II a esta Portaria, de acordo com monitoramento realizado no dia 1º de dezembro de 2020.

Art. 3º Os recursos financeiros necessários para a regularização do repasse junto aos municípios desbloqueados, conforme indicado no Art. 2º desta Portaria, referente às parcelas de 7 a 12/2020 do Piso Fixo da Vigilância Sanitária, totalizam R\$ 286.030,50 (duzentos e oitenta e seis mil trinta reais e cinquenta centavos), a serem custeadas com dotações constantes da Ação Orçamentária 10.304.2015.20AB "Incentivo Financeiro aos Estados, Distrito Federal e Municípios para Execução de Ações de Vigilância Sanitária".

Art. 4º Cancelar a transferência de recursos indicado no inciso IV do art. 3º da Portaria 2.298/GM/MS, de 27 de agosto de 2020, em função da impossibilidade de utilizar a modalidade Fundo a Fundo para transferência de recursos da Ação Orçamentária 10.304.2015.20AB para a Ação Orçamentária do INCQS/Fiocruz, no valor de R\$ 235.778,14 (duzentos e trinta e cinco mil setecentos e setenta e oito reais e quatorze centavos).

Art. 5º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

EDUARDO PAZUELLO



SECRETARIA EXECUTIVA**PORTARIA Nº 684, DE 10 DE DEZEMBRO DE 2020**

O SECRETÁRIO-EXECUTIVO DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, resolve:

Art. 1º Ficam designados para compor o Comitê Técnico para o acompanhamento das ações relativas à vacina AZD 1222/ChAdOx1 n-CoV19 contra a Covid-19, decorrentes da Encomenda Tecnológica firmada pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e a empresa AstraZeneca, nos termos do § 3º do art. 3º da Portaria GM/MS nº 3.290, de 4 de dezembro de 2020, os seguintes membros:

I - Gabinete do Ministro de Estado da Saúde (GM/MS):

- titular: ZOSER PLATA BONDIM HARDMAN DE ARAÚJO; e

- suplente: FLÁVIO WERNECK NOCE DOS SANTOS.

II - Secretaria-Executiva (SE/MS):

- titular: ANTÔNIO ELCIO FRANCO FILHO; e

- suplente: LUANA GONÇALVES GEHRES.

III - Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em

Saúde (SCTIE/MS):

- titular: HÉLIO ANGOTTI NETO; e

- suplente: CAMILE GIARETTA SACHETTI.

IV - Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS):

- titular: ARNALDO CORREIA DE MEDEIROS; e

- suplente: FRANIELE FONTANA SUTILE TARDETTI FANTINATO.

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

ANTÔNIO ELCIO FRANCO FILHO

**SUPERINTENDÊNCIA ESTADUAL DO MINISTÉRIO DA SAÚDE
EM ALAGOAS****SERVIÇO DE GESTÃO ADMINISTRATIVA****PORTARIA Nº 181, DE 10 DE DEZEMBRO DE 2020**

A Chefe do Serviço de Gestão Administrativa da Superintendência Estadual do Ministério da Saúde em Alagoas, no uso de suas atribuições, conferidas pela Portaria 1.945/SAA/SE/MS de 28/07/2017, publicada no DOU nº 150 de 07/08/2017, resolve:

Conceder Pensão Civil Vitalícia à PETRÚCIA MARIA DE SIQUEIRA CAVALCANTE, CPF nº 495.211.104-06, na qualidade de cônjuge do ex-servidor do quadro do Ministério da Saúde, JOAQUIM CAVALCANTE DE LIMA NETO, Matrícula SIAPE nº 529199, Odontólogo, classe "S", padrão III, a partir de 10/11/2020, data do óbito, de acordo com os artigos 215, 217, inciso I, artigo 222, inciso VII, alínea "b", item 6, da Lei nº 8.112/1990, alterada pela Lei nº 13.135/2015, combinado com o art. 23 da Emenda Constitucional nº 103/2019. (Processo nº 25020.001071/2020-74)

DEISE VERÔNICA DAMASCENO MACIEL

**SUPERINTENDÊNCIA ESTADUAL DO MINISTÉRIO DA SAÚDE
NA BAHIA****SERVIÇO DE GESTÃO ADMINISTRATIVA****PORTARIA Nº 718, DE 10 DE DEZEMBRO DE 2020**

A CHEFE DO SERVIÇO DE GESTÃO ADMINISTRATIVA DA SUPERINTENDÊNCIA ESTADUAL DO MINISTÉRIO DA SAÚDE NA BAHIA, no uso das atribuições conferidas pela Portaria/SAA/MS nº 1.804, de 1º de outubro de 2013, publicada no DOU nº 192, de 03.10.2013, seção 1, página 66, resolve:

Declarar vago o cargo de Agente de Vigilância, pertencente ao ex-servidor RAIMUNDO NONATO FERREIRA SANTOS, matrícula SIAPE 0537462, Classe S, Padrão III (NI), do Quadro de Pessoal do Ministério da Saúde, com base no Art.33, inciso IX da Lei nº8.112/90, em virtude de falecimento em 24 de novembro de 2020. Processo nº 25022.002360/2020-71.

ANA MARIA MORAES REBOUÇAS

**SUPERINTENDÊNCIA ESTADUAL DO MINISTÉRIO DA SAÚDE
EM MINAS GERAIS****SERVIÇO DE GESTÃO ADMINISTRATIVA****PORTARIA Nº 607, DE 7 DE DEZEMBRO DE 2020**

O CHEFE DO SERVIÇO DE GESTÃO ADMINISTRATIVA DA SUPERINTENDÊNCIA ESTADUAL DO MINISTÉRIO DA SAÚDE EM MINAS GERAIS, face competência subdelegada pela PT/SAA/MS nº 1804, de 01 de outubro de 2013, publicada no DOU nº 192, de 03 de outubro de 2013, e tendo em vista o que consta do processo, resolve:

Conceder pensão temporária à viúva LUZIA COSTA DANTAS, pelo falecimento, ocorrido em 11 de setembro de 2020, do servidor ativo DIRCEU OLIVEIRA DANTAS, SIAPE 0482793, Agente de Saúde Pública, considerando o disposto no § 4º do Art. 23 da Emenda Constitucional nº 103/2019, combinado com os Arts. 16 inciso I, 74 e Art. 77, § 2º inciso V alínea b da Lei nº 8.213 de 1991, e os cálculos em conformidade com o disposto no Caput do Art. 23 da Emenda Constitucional Nº 103/2019. Processo nº 25003.002686/2020-26.

PATRICK DOS SANTOS SODRÉ

**SUPERINTENDÊNCIA ESTADUAL DO MINISTÉRIO DA SAÚDE
EM PERNAMBUCO****SERVIÇO DE GESTÃO ADMINISTRATIVA****PORTARIAS DE 9 DE DEZEMBRO DE 2020**

A CHEFE DO SERVIÇO DE GESTÃO ADMINISTRATIVA DA SUPERINTENDÊNCIA ESTADUAL DO MINISTÉRIO DA SAÚDE EM PERNAMBUCO, no uso das atribuições que lhe são conferidas pela PT/SAA/SE/MS nº 1.804/2013, de 1º de outubro de 2013, publicada no Diário Oficial da União nº. 192, de 03 de outubro de 2013, seção 1, página 66, resolve:

Nº 461 - Conceder pensão temporária a RAQUEL KARINA BATISTA LEITE, na qualidade de ex-companheira com percepção de Pensão Alimentícia do ex-servidor JAIRO FERREIRA GOMES - Matrícula SIAPE 513858, falecido em 21 de setembro de 2020 - considerando o disposto no § 4º do Art. 23 da Emenda Constitucional nº 103/2019, combinado com os Arts. 16 inciso I, 74 e Art. 77, § 2º inciso V alíneas, a) a c), item 1, da Lei nº 8.213 de 1991. E os cálculos em conformidade com o disposto no Caput do Art. 23 da Emenda Constitucional Nº 103/2019 a partir da data do óbito. (Processo nº 25019.001871/2020-24).

Nº 462 - Conceder pensão vitalícia a ANETE GOMES DE MEDEIROS, na qualidade de cônjuge do ex-servidor IVAN DE ARAUJO MACHADO DIAS - matrículas SIAPE nº 580492 e 6580492, falecido em 19 de outubro de 2020 - considerando o disposto no § 4º do Art. 23 da Emenda Constitucional nº 103/2019, combinado com os Arts. 16 inciso I, 74 e Art. 77, § 2º, inciso V alínea c, item 6, da Lei nº 8.213 de 1991. E os cálculos em conformidade com o disposto no Caput do Art. 23, combinado com os incisos I ao IV do § 2º do Art. 24, da Emenda Constitucional Nº 103/2019 com vigência a partir da data de requerimento. (Processo nº 25019.002123/2020-69).

Nº 463 - Conceder pensão vitalícia a DEUSAMAR CAVALCANTE PEREIRA DE FARIAS, na qualidade de cônjuge do ex-servidor aposentado ISNALDO PEREIRA DE FARIAS - Matrícula SIAPE 586331, falecido em 05 de fevereiro de 2020 - considerando o disposto no § 4º do Art. 23 da Emenda Constitucional nº 103/2019, combinado com os Arts. 16 inciso I, 74 e Art. 77, § 2º inciso V alínea c, item 6, da Lei nº 8.213 de 1991. E os cálculos em conformidade com o disposto no Caput do Art. 23, combinado com os incisos I ao IV do § 2º do Art. 24, da Emenda Constitucional Nº 103/2019 com vigência a partir da data do requerimento (Processo nº 25019.001962/2020-60).

MARIA DO CARMO ALVES DE CASTRO

**SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA
E ORTOPEDIA JAMIL HADDAD****PORTARIA Nº 1.097, DE 8 DE DEZEMBRO DE 2020**

O Diretor do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad, no uso das atribuições que lhe conferem a Portaria nº. 1.242/GM/MS, de 06 de maio de 2019, publicada no Diário Oficial da União - DOU nº. 112, de 12 de Junho de 2019 e Portaria/CGRH/MS nº. 1041, de 30 de outubro de 2009, publicada no Diário Oficial da União - DOU nº. 209, de 03 de novembro de 2009, resolve:

I - Conceder aposentadoria voluntária com proventos integrais ao servidor MARCIO CURI RONDINELLI, matrícula SIAPE nº 063.012-4, ocupante do cargo de Médico, NS 309010, Classe S, Padrão III, do Quadro de Pessoal do Ministério da Saúde, com fundamento no artigo 3º da Emenda Constitucional nº 47/2005 combinado com o artigo 3º da Emenda Constitucional 103/2019 e as demais vantagens a que fizer jus.

II - Declarar vago o cargo referido no item I.

JOÃO ALVES GRANGEIRO NETO

**FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE
SUPERINTENDÊNCIA ESTADUAL NO CEARÁ****PORTARIA Nº 5.867, DE 9 DE DEZEMBRO DE 2020**

O SUPERINTENDENTE DA FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE NO ESTADO DO CEARÁ, no uso das atribuições que lhe foram conferidas pelo art. 13 do Estatuto da FUNASA, aprovado pelo Decreto nº 8.867 de 03 de outubro de 2016, nomeado mediante a Portaria nº 7.921, de 24 de setembro de 2019, publicada na seção 2, página 49 do Diário Oficial da União nº 199 de 14 de outubro de 2019 e CONSIDERANDO o constante dos autos dos processos nºs. 25140.002159/2020-47 e 25140.002507/2017-81, resolve:

Art. 1º Restabelecer a pensão temporária da senhora ELIJANE BATALHA DA SILVA, matrícula SIAPE nº. 0462713, beneficiária do instituidor Pedro Agostinho da Silva, matrícula SIAPE nº. 0523293, com base no parágrafo único do art. 5º da Lei nº. 3.373 de 12.03.1958, em cumprimento à Decisão Judicial proferida nos autos do Processo nº. 0523357-22.2020.4.05.8100, Parecer de Força Executória nº. 00222/2020/NUMA-JEF/PFCE/PGF/AGU, ajuizado na 14ª. Vara Federal - Seção Judiciária do Ceará, a partir de 12.08.2020.

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARLOS COSTA DE ANDRADE

SUPERINTENDÊNCIA ESTADUAL NO MARANHÃO**PORTARIA SUEST-MA/SEREH/ Nº 5.887, DE 10 DE DEZEMBRO DE 2020**

A SUPERINTENDENTE SUBSTITUTA ESTADUAL DA FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, no Estado do Maranhão, nomeada pela Portaria nº 5.287, de 18 de junho de 2019, publicada no DOU. de 25 de junho de 2019, e no uso das atribuições que lhe confere o art. 14, Inciso VIII, do Estatuto aprovado pelo Decreto nº. 8.867 de 03/10/2016, publicado no DOU, de 04 de outubro de 2016, em conformidade com o processo nº. 25170.001518/2020-91, resolve:

ART. 1º Conceder Pensão Vitalícia a senhora Maria Angela Silva Palhano Veloso (esposa) do servidor José Anselmo Alves veloso (ativo), Matrícula SIAPE nº 0472927, ocupante do cargo de Agente de Administração, Classe "S", Padrão III, com fundamento nos artigos 215 c/c 217, Inciso I, Alínea "a" da Lei nº 8.112/90, alterada pela Lei nº 13.135/2015, combinado com o Art.23 § 1 da Emenda Constitucional nº 103 de 12/11/2019.

ART. 2º - Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARIA DE FATIMA OLIVEIRA CHAVES

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ**PORTARIA Nº 5.766, DE 9 DE DEZEMBRO DE 2020**

A PRESIDENTE DA FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, ÓRGÃO VINCULADO AO MINISTÉRIO DA SAÚDE / MS, no uso da competência que lhe foi subdelegada pela Portaria nº 120, publicada no Diário Oficial da União nº 14, de 21 de janeiro de 2020, Seção 1, página 49, e na forma do disposto no Decreto nº 1.387, de 7 de fevereiro de 1995, resolve: Autorizar o afastamento do país do servidor (a):

JORGE LIMA DE MAGALHÃES, Tecnologista em Saúde Pública do Instituto de Tecnologia em Fármacos, SIAPE nº 1353424, com a finalidade de participar de Missão Técnica Institucional do acordo de Cooperação Tripartite entre o Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Universidade de Nottingham e Farmanguinhos/Fiocruz. Pressupõe a união de esforços para potencializar ações de Formação, Pesquisa e Inovação em Saúde Pública, cujo o fortalecimento das redes colaborativas contribuirá na sinergia para superação dos desafios e conquistas das oportunidades para o avanço da ciência e tecnologia em saúde no Brasil e a comunidade dos países de língua portuguesa (CPLP), onde o IHMT e a Fiocruz tem papel preponderante, em Lisboa, Marseille e Nottingham, em Portugal, França e Reino Unido, respectivamente, no período de 28/02/2021 a 01/03/2024, inclusive trânsito, com ônus limitado, vencimentos mantidos (Processo nº 25387.000375/2020-65).

NÍZIA TRINDADE LIMA

RETIFICAÇÃO

NA PORTARIA nº 5725, publicada no Diário Oficial da União n.º 221, Seção 2, página 44, de 19 de novembro de 2020, que Dispensou, com efeitos retroativos a 3 de novembro corrente, GUSTAVO MARINS DE OLIVEIRA, da função comissionada de chefe do Laboratório de Pesquisas Clínicas, código FCPE 101.1, n.º 45.0371, do INSTITUTO RENÉ RACHOU, da Fundação Oswaldo Cruz: Onde se lê: "...Dispensou, com efeitos retroativos a 3 de novembro corrente, GUSTAVO MARINS DE OLIVEIRA..." Leia-se: "...Dispensou, a partir de 19 de novembro de 2020, GUSTAVO MARINS DE OLIVEIRA..."





Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Ciência e Tecnologia

Pauta da 1ª Reunião Ordinária do Comitê Técnico para o acompanhamento das ações relativas à vacina AZD 1222/ChAdOx1 n-CoV19 contra a Covid-19

22 de dezembro de 2020.

- **Abertura pelo Secretário Élcio Franco**
 - Apresentação do objetivo e funcionamento do Comitê Técnico; e
 - Necessidade de celebração de Termo de Confidencialidade.
- **AstraZeneca:**
 - Atualização dos dados relativos à fase III e previsão de término do estudo;
 - Resultados clínicos dos estudos com dose única da vacina;
 - Atualização sobre a submissão de registro no FDA, EMA e ANVISA;
 - Esquema de doses e concentração a ser submetido nos documentos apresentados à Anvisa para registro sanitário da vacina;
 - Previsão de solicitação de autorização temporária de uso emergencial na ANVISA;
 - Status do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) da fábrica chinesa do IFA pela ANVISA;
 - Status do Dossiê de validação da Biomanguinhos pela ANVISA;
 - Cronograma de transferência de tecnologia da produção da vacina;
 - Cronograma e possibilidade de antecipação de entrega do IFA;
 - Celebração do contrato e cronograma de transferência da tecnologia de produção do IFA;
- **Fiocruz:**
 - Status da adequação da infraestrutura de Biomanguinhos/Fiocruz para produção da vacina (cronograma previsto com definição de maquinário e equipamento necessários);
 - Previsão do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) da fábrica de Biomanguinhos pela ANVISA;
 - Cronograma mensal de produção e entrega da vacina acabada/ Quantitativo por mês

Encaminhamentos propostos:

- Data da 2ª Reunião Ordinária: 08/01/2021; e
- Composição de delegação e agendamento de data para visita *in loco* às instalações de Biomanguinhos/Fiocruz.



MINISTÉRIO DA SAÚDE

MEMÓRIA DA REUNIÃO

PAUTA: 1ª Reunião Ordinária do Comitê Técnico para o acompanhamento das ações relativas à vacina AZD 1222/ChAdOx1 n-CoV19 contra a Covid-19

LOCAL: Sede do Ministério da Saúde

DATA: 22.12.2020

HORÁRIO: 16h30 – 18h

PARTICIPANTES:

Participantes Titulares ou Suplentes:

- **SE/MS:**
 - Titular: Antônio Élcio Franco Filho
- **SCTIE/MS:**
 - Titular: Hélio Angotti Neto
 - Suplente: Camile Giaretta Sachetti
- **SVS/MS:**
 - Titular: Arnaldo Correia De Medeiros

Participantes Convidados:

- Marco Aurélio Krieger (Fiocruz)
- Maurício Zuma Medeiros (Biomanguinhos/Fiocruz)
- Mário Santos Moreira (Fiocruz)
- Jorge Mazzei (AstraZeneca Brasil)
- Maria Augusta Bernardini (AstraZeneca Brasil)
- Alessandra Nicoli Hengles (AstraZeneca Brasil)
- Marina Máximo Belucci (AstraZeneca Brasil)
- Fernanda Machado (AstraZeneca Brasil)
- Vânia Canuto (DGITIS/SCTIE/MS)

Secretaria-Executiva do Comitê Técnico (Decit/SCTIE/MS):

- Max Nóbrega de Menezes Costa;
- Priscilla Azevedo Souza;
- Luciana Simões Camara Leão;
- Jéssica Alves Rippel.

DISCUSSÕES

A reunião foi aberta pelo Secretário Executivo do Ministério da Saúde (MS), Élcio Franco, que apresentou os objetivos e o funcionamento do Comitê Técnico para o acompanhamento das ações relativas à vacina AZD 1222/ChAdOx1. Esclareceu que os principais objetivos para a criação do Comitê são a institucionalização do acompanhamento da execução do contrato entre a AstraZeneca e a Fiocruz, garantir o cumprimento do cronograma pactuado de entregas e manter o Ministério atualizado quanto à produção do imunizante.

O Secretário Élcio Franco questionou a AstraZeneca sobre a possibilidade de antecipação da entrega do IFA para a Fiocruz e sobre cronograma de oferta da vacina para a iniciativa Covax Facility. Ressaltou que, considerando-se esse cronograma e que a utilização da vacina no Brasil depende do registro ou autorização da Anvisa, seria importante que a AstraZeneca avaliasse a possibilidade de já solicitar à Anvisa a autorização temporária de uso emergencial da vacina. Esta ação permitiria até aquisição extras de doses prontas e adiantaria a imunização de profissionais de saúde, por exemplo.

Jorge Mazzei, representante da AstraZeneca, passou a responder aos questionamentos, informando que a entrega do IFA para a Fiocruz está prevista para acontecer em janeiro de 2021, mas ainda sem data definida. Apontou questões de embarque exigidas pelo laboratório na China, o qual categorizou o IFA como material de biossegurança (perigoso e agente infeccioso). Diante dessa afirmação, Mário Moreira, representante da Fiocruz, colocou a instituição à disposição para apoiar na certificação necessária para o embarque. O Secretário Élcio Franco afirmou que se avalia o uso de voo charter ou de avião da Força Aérea Brasileira – FAB/MD, para o transportar o IFA da China para o Brasil.

Em relação à compra de doses prontas da vacina, Jorge Mazzei informou que está agendada reunião entre o Ministro da Saúde e o CEO da AstraZeneca, em 29 de dezembro de 2020. Na oportunidade, poderá ser discutida a possibilidade de doses prontas disponíveis para compra pelo Brasil, em janeiro de 2021. Em relação à previsão de cronograma de oferta por meio da *Covax Facility*, informou que vai verificar junto à AstraZeneca. Apresentou o mapa de distribuição mundial de 3 bilhões de doses da vacina da AstraZeneca em 2021.

Os representantes da AstraZeneca apresentaram o status do processo regulatório da vacina junto à Anvisa. O processo de submissão contínua de documentos para registro sanitário na Anvisa está em andamento. Relataram que, em 22 de dezembro de 2020, foi realizada a quarta submissão do pacote de dados clínico na Anvisa, incluindo a bula em inglês. Informaram que a Anvisa já possui os dados pré-clínicos, dados clínicos, dados de qualidade e dados de produção referentes à cadeia na Europa, e que ainda faltam os dados do Brasil. Ressaltaram que as mesmas informações foram submetidas ao *European Medicines Agency* (EMA) e à Agência Reguladora do Reino Unido (MHRA), para processo de solicitação de autorizações de uso emergencial naquelas agências reguladoras. Em relação à solicitação ao FDA, informam que estão aguardando mais dados dos estudos clínicos em desenvolvimento nos Estados Unidos. Destacaram que a previsão para a finalização do processo de solicitação do registro na Anvisa é 15 de janeiro de 2021. Ainda é necessário submeter os dados específicos para a cadeia de desenvolvimento – o processo de fabricação na Fiocruz.

Em relação à submissão de documentação para a autorização temporária de uso emergencial pela Anvisa, ressaltaram que a disponibilidade das doses está alinhada temporalmente com a aprovação do registro tradicional. Dessa forma, não entendem ser necessária esta solicitação, pois quando as doses produzidas no Brasil estiverem disponíveis para uso, provavelmente já se terá finalizado o processo de registro sanitário definitivo. Sobre a disponibilidade de doses da vacina pronta para oferta, informaram que será preciso análise dessa possibilidade, pois a produção já está comprometida com outros governos. Entretanto, pode ser viável, pois alguns países possuem acordos com quantitativo de doses prontas maior que a quantidade de habitantes. Informaram também que a AstraZeneca já recebeu o pedido de vacinas prontas para o Brasil feito pelo Ministro da Saúde, pela Fiocruz e pela Embaixada do Reino Unido no Brasil.

Ainda em relação ao processo de regulação, informaram que há previsão de que, nos próximos dias, seja publicado o Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) referente à inspeção da fábrica chinesa do IFA pela Anvisa realizada início de dezembro.

Finalizada as atualizações referentes às questões regulatórias, os representantes da AstraZeneca esclareceram questões relacionadas aos estudos clínicos em andamento, levantadas pelos participantes da reunião. Foram esclarecidos os seguintes pontos:

- A atualização dos dados clínicos relativos aos estudos de fase III, tem previsão para finalização entre março e dezembro de 2021. As análises interinas continuarão sendo realizadas de acordo com a disponibilização de novos dados.
- Avaliação da eficácia com dose única da vacina: dado secundário de estudo com dados publicados no The Lancet mostra eficácia da vacina de 64,1%, em voluntários após 21 dias de receberem imunização com uma dose standard. Nenhum participante desenvolveu Covid-19 severa ou foi hospitalizado. Informaram que a segunda dose aumenta a geração de anticorpos e a eficácia da vacina.
- O esquema de doses nos documentos submetidos à Anvisa para registro sanitário da vacina é de duas doses padrão de 0,5 ml, com intervalo de 4 a 12 semanas entre a aplicação, por ser o estudo com maior robustez de dados e maior número de voluntários. A análise de baixa dose seguida de dose standard foi realizado com número limitado de participantes e ainda necessita de mais estudos.
- Comunicaram a parceria com o Instituto Gamaleya para estudo clínico adicional de eficácia com uso combinado das vacinas da AstraZeneca e Sputnik V.
- Não tinham dados de imunogenicidade disponíveis no momento da reunião.

O representante de Bio-Manguinhos/Fiocruz, Maurício Zuma, atualizou os presentes sobre o status de adequações na Infraestrutura de Bio-Manguinhos. Informou que em dezembro/2020 finalizarão a área para armazenamento do IFA e que, na primeira semana de janeiro/2021, estarão prontos para a produção da vacina. Ressaltou que a área já possui a Certificação de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) pela Anvisa, e que também tem pré-qualificação pela OMS para vacina contra febre amarela.

Em relação ao cronograma de entregas para o Ministério da Saúde, apresentou as seguintes datas, considerando-se a chegada do IFA em Bio-Manguinhos até o dia 09 de janeiro de 2021 e início da produção de lote de ajuste em 20 de janeiro:

- 8 a 22/02/2021: 1 milhão de doses
- 15 a 19/02/2021: 2 milhões de doses
- A partir de 22/02/2021: 3,5 milhões de doses por semana

Destacou que até o momento, não houve a celebração do contrato de transferência da tecnologia de produção do IFA entre AstraZeneca e Fiocruz.

Não havendo mais nada a tratar, a reunião foi encerrada pelo Secretário Executivo e a próxima reunião agendada para o dia 08/01/2021.

ENCAMINHAMENTOS:

- AstraZeneca deve enviar ao MS dados de imunogenicidade com diferentes dosagens da vacina, assim como datas precisas do envio do IFA à Fiocruz e um plano de contingência com ações para mitigar o risco de atraso na entrega do IFA.
- AstraZeneca deve verificar a disponibilidade de doses prontas para o Brasil em janeiro de 2021, assim como a previsão de cronograma de oferta por meio da *Covax Facility*.
- Composição de delegação do MS e agendamento de data para visita in loco às instalações de Biomanguinhos/Fiocruz.
- Ministério da Saúde deve alinhar com MRE e Ministério da Defesa possível interlocução para agilizar a importação do IFA da China.
- Cronograma:

| EVENTO | DATA |
|--|--|
| Reunião entre o Ministro da Saúde e o CEO da AstraZeneca | 29/12/2020 |
| 2° Reunião Ordinária do Comitê Técnico | 08/01/2021 |
| Entrega do IFA segundo cronograma inicial | 09/01/2021 |
| Prazos de produção segundo cronograma inicial | 8 a 12/02/2021 1 milhão de doses |
| | 15 a 19/02/2021 2 milhões doses |
| | A partir de 22/02/2021 3,5 milhões doses por semana |



Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Ciência e Tecnologia

Pauta da 2ª Reunião Ordinária do Comitê Técnico para o acompanhamento das ações relativas à vacina AZD 1222/ChAdOx1 n-CoV19 contra a Covid-19

08 de janeiro de 2021.

1. Informes iniciais:

1.1. Data da visita *in loco* às instalações de Biomanguinhos/Fiocruz;

2. Aspectos técnicos e logísticos:

2.1. Atualização dos dados de imunogenicidade;

2.2. Resultados clínicos dos estudos com dose única da vacina;

2.3. Atualização da conclusão da adequação da infraestrutura de Biomanguinhos/Fiocruz para produção da vacina;

2.4. Atualização do cronograma de entrega dos 2 milhões de doses da vacina;

2.5. Atualização do cronograma da antecipação de entrega do IFA e desembarço aduaneiro;

3. Aspectos regulatórios:

3.1. Atualização sobre a submissão de registro no FDA, EMA e ANVISA;

3.2. Confirmação de solicitação de autorização temporária de uso emergencial na ANVISA até 15 de janeiro de 2021;

3.3. CBPF da fábrica indiana referente aos 2 milhões de doses e estudos de comparabilidade em relação às doses fabricadas na Índia.

4. Aspectos jurídicos:

4.1. Celebração do contrato e cronograma de transferência da tecnologia de produção local do IFA;

5. Encaminhamentos propostos:

5.1. Data da 3ª Reunião Ordinária: 22/01/2021.



MINISTÉRIO DA SAÚDE

ATA DA REUNIÃO

PAUTA: 2ª Reunião Ordinária do Comitê Técnico para o acompanhamento das ações relativas à vacina AZD 1222/ChAdOx1 n-CoV19 contra a Covid-19

LOCAL: Sede do Ministério da Saúde

DATA: 08.01.2021

HORÁRIO: 16h15 – 17h30

PARTICIPANTES:

Participantes Titulares ou Suplentes:

- **SE/MS:**
 - Titular: Antônio Élcio Franco Filho.
- **SCTIE/MS:**
 - Titular: Hélio Angotti Neto; e
 - Suplente: Camile Giaretta Sachetti.

Participantes Convidados:

- Marco Aurélio Krieger (Fiocruz);
- Maurício Zuma (Biomanguinhos/Fiocruz);
- Jorge Mazzei (AstraZeneca Brasil);
- Maria Augusta Bernardini (AstraZeneca Brasil);
- Alessadra Nicoli Hengles (AstraZeneca Brasil).

Secretaria-Executiva do Comitê Técnico (Decit/SCTIE/MS):

- Max Nóbrega de Menezes Costa;
- Junia dos Santos Silva;
- Jéssica Alves Rippel.

Demais Participantes:

- Ana Luiza Machado Lacerda;
- Bárbara Emoingt Furtado;
- Leandro Simplício de Santana;
- Marina Máximo Belluci.

DISCUSSÕES:

O Secretário Executivo do Ministério da Saúde, Élcio Franco, abriu a reunião saudando a todos os participantes e questionou inicialmente sobre o andamento das ações a respeito das doses prontas que virão

da Índia. Maurício Zuma, representante de Biomanguinhos/Fiocruz, informou que o pagamento foi concluído e que serão definidas as datas de chegada das doses na segunda-feira, dia 11/01. Esclareceu que a informação ainda não havia sido obtida devido à diferença de fuso horário entre os países. O Secretário Élcio Franco esclareceu que várias alternativas estão sendo avaliadas para o transporte aéreo, de forma a possibilitar a chegada das doses sem intercorrências. Alertou a todos que é preciso se precaver contra eventuais contratemplos sanitários ou alfandegários com o governo indiano e que as documentações e autorizações necessárias deverão ser encaminhadas para a futura equipe de transporte. Marco Aurélio Krieger, representante da Fiocruz, destacou que será necessário apenas um embarque para transportar todo o material e que a expectativa de chegada no Brasil é na segunda quinzena de janeiro.

O Secretário Élcio Franco manifestou à AstraZeneca e à Fiocruz a necessidade de justificar o valor diferenciado dessas doses em relação ao primeiro memorando de entendimento com a AstraZeneca. Jorge Mazzei, representante de AstraZeneca, relatou que as justificativas já constam do memorando sobre vacinas prontas encaminhado ao Ministério, mas que complementarará o documento justificando a diferença entre os valores. Maurício Zuma informou que o valor cobrado pela Índia é fixo para todos os interessados e complementou dizendo que a opção indiana é mais barata que qualquer outra dose no mercado. A Diretora do Departamento de Ciência e Tecnologia, Camile Giarretta, ressaltou que essa variação de valores pagos também decorre da diferença que existe entre comprar uma vacina pronta e comprar uma vacina que ainda necessitará da cadeia de produção do Brasil.

O Secretário Élcio Franco questionou se há algum contratempo em relação à aquisição de IFA da China. Jorge Mazzei informou que ainda estão resolvendo questões relacionadas à guia de exportação com o Governo Chinês. Relatou que a Comunidade Europeia e a GAVI, compradoras do IFA da China, também pressionam para a resolução da liberação. O Secretário Élcio Franco demonstrou preocupação com as datas de início de produção e solicitou à equipe que a divulgação dos calendários deve ser feita após a confirmação do envio do IFA. Marco Aurélio Krieger informou que o alinhamento de comunicação atual com a AstraZeneca é focar nas 2 milhões de doses do uso emergencial em janeiro e na liberação de 50 milhões de doses até abril. Destacou que a pressão da imprensa por informações sobre o cronograma é alta, principalmente após a submissão do pedido de uso emergencial à Anvisa. O Secretário Élcio Franco questionou se é necessário algum apoio do Ministério das Relações Exteriores para auxiliar na liberação do IFA da China. Jorge Mazzei informou que a Embaixada Brasileira e a Fiocruz já estão ajudando no processo e que, no momento, não necessitam de mais suporte.

Maurício Zuma atualizou os presentes a respeito das questões regulatórias no Brasil relacionadas às doses prontas adquiridas da Índia. Informou que foi submetido o pedido de uso emergencial da vacina na tarde do dia 08/01/2021 e que todo o processo foi bem alinhado em reuniões prévias com a Anvisa. A Agência tem agora até 10 dias para dar um posicionamento sobre o pedido. Destacou que a fábrica da Índia já é inspecionada pela Anvisa e possui CBPF válido até 2022. A Anvisa solicitou a planta dos prédios para analisar se são os mesmos que foram inspecionados anteriormente. Os documentos foram encaminhados junto ao pedido de uso emergencial.

Em relação ao pedido de registro para as doses produzidas pela Fiocruz, Maurício Zuma informou que a Anvisa retornou, no dia 31/12/2020, a análise do pacote clínico e de qualidade com questionamentos e que estes devem ser respondidos até o pedido de registro, ou no próprio pedido. Informou também que a Anvisa solicitou reunião antes da submissão do pedido de registro para discutir o termo de compromisso e o que deverá ser entregue após a aplicação do registro. Após essa última reunião com a Anvisa, a Fiocruz estará

pronta para o pedido de registro ainda em janeiro. O CBPF da planta produtora do IFA na China foi publicado no fim do ano passado.

Foi informado pelos representantes da AstraZeneca que a Agência Sanitária MHRA, que já aprovou o uso emergencial da vacina, se reunirá na próxima semana para discutir a transição do uso emergencial para o registro final. Em relação ao FDA, informaram que, no início da próxima semana, haverá avanços na solicitação do pedido de submissão de uso emergencial. Sobre o processo no EMA, informaram que um comitê da AstraZeneca realizou uma força tarefa junto àquela agência e que aguardam um retorno para a compreensão do cronograma do registro condicional. Foi submetido ao EMA o mesmo pacote clínico que a Anvisa recebeu.

Maria Augusta Bernardini, representante da AstraZeneca, apresentou os resultados de imunogenicidade solicitados na última reunião. Apresentou a linha do tempo dos ensaios clínicos. Em maio, foram iniciados estudos com dose única, em população de 18-55 anos. Em julho, todos os estudos foram reajustados para duas doses ao se observar um aumento significativo da produção de anticorpos após administração da segunda dose, sobretudo em idosos. Novos estudos mostraram que o aumento do intervalo entre as doses é o fator mais impactante a ser considerado, pois leva à maior eficácia e à maior produção de anticorpos. Ademais, informou que a eficácia clínica após administração da primeira dose foi de 64% e evitou agravamento da doença em 100% dos casos. Por fim, destacou que no estudo atualmente em andamento nos Estados Unidos será feita uma avaliação da eficácia com intervalo de 8 a 12 semanas.

Em relação às questões de infraestrutura, Maurício Zuma, informou que a planta de Biomanguinhos está praticamente pronta. Ressaltou que apenas poucas validações estão pendentes e que estarão prontos para iniciar a produção assim que o IFA chegar, a partir do dia 20 de janeiro. Nas demais áreas, estão com adaptações de layout e técnicas e espera-se receber a Anvisa até o final de março para as certificações que permitirão a produção do IFA pela Fiocruz a partir de abril. Reiterou convite aos membros do Comitê para visita à planta de Biomanguinhos. O Secretário Elcio Franco destacou a possibilidade da ida do Ministro ao Rio de Janeiro para o recebimento dos dois milhões de doses vindas da Índia e concordou com a visita do Comitê às instalações na Fiocruz.

Maurício Zuma informou que a celebração do contrato de transferência da tecnologia e o cronograma de produção local do IFA, ainda não têm data estabelecida. A Fiocruz está finalizando a avaliação da proposta de contrato e espera-se que por volta de 15 de janeiro a análise seja concluída para a devolutiva a AstraZeneca. Marco Aurélio Krieger frisa que mesmo sem o contrato assinado, em nenhum momento desde o memorando de entendimento foi feita interrupção do fluxo de informações entre a AstraZeneca e a Fiocruz.

Maurício Zuma destacou que a próxima semana será bastante intensa, com avanços na China e na Índia, e se propõe a repassar informações diárias desses andamentos.

Não havendo mais nada a se tratar, a reunião foi encerrada.

ENCAMINHAMENTOS:

- Agendamento de visita às instalações do laboratório da Fiocruz, de acordo com a chegada das duas milhões de doses Índia.
- Cronograma:

| EVENTO | DATA |
|---|-------------|
| Visita às instalações do laboratório da Fiocruz | 15/01/2021 |
| Conclusão da análise pela Fiocruz do contrato de transferência de tecnologia de produção do IFA | 15/01/2021 |
| 3º Reunião Ordinária do Comitê Técnico | 22/01/2021 |

Visita a Biomanguinhos/Fiocruz

Comitê Técnico de acompanhamento Técnico das ações
relativas à vacina AZD 1222/ChAdOx1 n-CoV19 contra a Covid-19

Brasília, 15 de janeiro de 2021



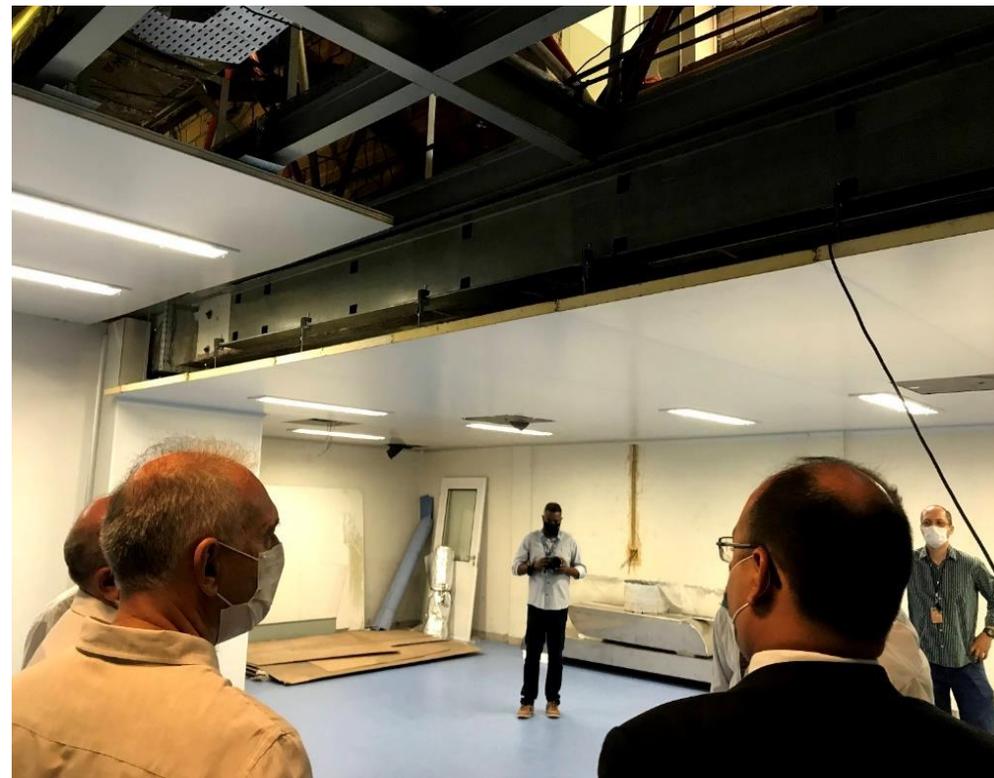
MINISTÉRIO DA
SAÚDE



Visita às instalações de produção da vacina de Febre Amarela



Adequação da estrutura para produção da vacina Pneumocócica



Área de envase da vacina contra Covid-19



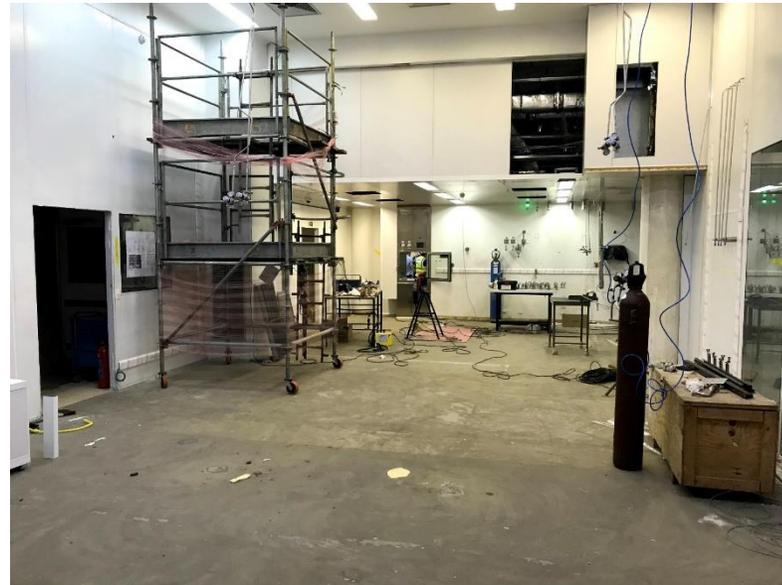
Área de rotulagem para as doses provenientes do *Serum Institute of India*



Área de armazenagem do IFA



Área destinada à produção do IFA nacional





Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Ciência e Tecnologia

Pauta da 3ª Reunião Ordinária do Comitê Técnico para o acompanhamento das ações relativas à vacina AZD 1222/ChAdOx1 n-CoV19 contra a Covid-19

29 de janeiro de 2021.

1. Aspectos técnicos e logísticos:

- 1.1. *Status* de negociação de doses extras da vacina provenientes da Índia;
- 1.2. *Status* da liberação do IFA proveniente da China;
- 1.3. Negociações para acesso a IFA de novo fornecedor internacional;
- 1.4. Relato da visita *in loco* às instalações de Biomanguinhos/Fiocruz;

2. Aspectos regulatórios:

- 2.1. *Status* do processo de submissão contínua, após autorização de uso emergencial;

3. Aspectos jurídicos:

- 3.1. Celebração do contrato de transferência da tecnologia de produção local do IFA;

4. Encaminhamentos propostos:

- 4.1. Data da 4ª Reunião Ordinária: 12/02/2021.



MINISTÉRIO DA SAÚDE

ATA DA REUNIÃO

PAUTA: 3ª Reunião Ordinária do Comitê Técnico para o acompanhamento das ações relativas à vacina AZD 1222/ChAdOx1 n-CoV19 contra a Covid-19

LOCAL: Sede do Ministério da Saúde e por videoconferência via Microsoft Teams

DATA: 29.01.2021

HORÁRIO: 16h40 – 17h50

PARTICIPANTES:

Participantes Titulares ou Suplentes:

- **GM/MS:**
 - Suplente: Flávio Werneck Noce dos Santos
- **SE/MS:**
 - Titular: Antônio Élcio Franco Filho.
 - Suplente: Luana Gonçalves Gehres
- **SCTIE/MS:**
 - Titular: Hélio Angotti Neto; e
 - Suplente: Camile Giarretta Sachetti.

Participantes Convidados:

- Marco Aurélio Krieger (Fiocruz);
- Maurício Zuma (Biomanguinhos/Fiocruz);
- Jorge Mazzei (AstraZeneca Brasil);
- Hugo Gomes da Silva (AstraZeneca);
- Marina Santorso Belhaus (AstraZeneca Brasil);
- Alessadra Nicoli Hengles (AstraZeneca Brasil);
- Marina Máximo Belluci.

Secretaria-Executiva do Comitê Técnico (Decit/SCTIE/MS):

- Max Nóbrega de Menezes Costa;
- Luciana Leão;
- Evandro de Oliveira Lupatini;
- Glícia Pinho Bezerra;
- Junia dos Santos Silva;
- Jéssica Alves Rippel.
- Leandro Simplício de Santana.

DISCUSSÕES:

Aspectos clínicos:

A reunião foi aberta pelo Secretário-Executivo do Ministério da Saúde (MS), Élcio Franco, que questionou as notícias veiculadas sobre a possível baixa eficácia da vacina em idosos. Jorge Mazzei apresentou o Diretor Médico e Regulamentar da AstraZeneca Portugal, Hugo Gomes da Silva. O diretor esclareceu dúvidas sobre notícias sobre a baixa eficácia da vacina para população idosa, veiculada pela imprensa alemã. Hugo Silva reportou que o grupo de idosos foi o último a entrar no estudo, fato que levou a menor número de participantes em relação ao total e no menor tempo de acompanhamento. Relatou que, em pesquisa mais recente feita com mais de 2 mil pessoas com mais de 65 anos, aponta-se eficácia de 67% em duas doses standard, espaçadas entre 4 a 12 semanas. Citou ainda estudo de fase 3 realizado nos Estados Unidos que incluiu mais de 32 mil pessoas, sendo mais de 7 mil pessoas acima de 60 anos, com comorbidades ou alto índice de massa corporal, ou outra patologia associada. Os dados serão disponibilizados em breve.

O Secretário-Executivo questionou se a AstraZeneca está fazendo o acompanhamento das novas cepas provenientes do Reino Unido, África do Sul e do Amazonas. Hugo Silva confirmou que sim e que os resultados devem ser publicados em duas semanas e observou-se que não houve uma redução significativa da eficácia. Adianta que as novas cepas não impactam significativamente a eficácia da vacina. Se a vacina não se mostrar eficaz frente a novas cepas, será possível adaptá-la.

Camile Sachetti solicitou informações sobre a aprovação pela EMA da vacina realizada na presente data.

Hugo Silva disse que a EMA emitiu a autorização condicional com parecer consensual de todos os estados membros da União Europeia para aplicações de duas doses em participantes com mais de 18 anos, incluindo também pessoas com mais de 65 anos, com intervalo de 8 a 12 semanas. Foi solicitado pela agência sanitária estudos de acompanhamento de segurança em grávidas, crianças e estudos adicionais em imunocomprometidos, bem como dados de controle de qualidade.

Aspectos técnicos e logísticos:

Covax Facility:

Flávio Werneck informou que participarão do consórcio *Covax Facility* os laboratórios da Pfizer, Janssen e AstraZeneca. Por meio do Consórcio, houve sinalização de fornecimento ao Brasil pela AstraZeneca a partir de fevereiro ou março, a partir de sítio fabril da Coreia do Sul. Flávio apontou as facilidades jurídicas e regulatórias em caso de escolha da AstraZeneca, mas pede apoio para que o fábrica de origem de IFA seja do *Serum Institute*, da Índia, já inspecionado pela Anvisa e com documentações alinhadas.

O número total de doses a serem recebidas é de 42,5 milhões, escalonadas. Espera-se carta da Covax na primeira semana de fevereiro indicando como se dará esse escalonamento e qual será a proporcionalidade para cada país.

Jorge Mazzei informou que a AstraZeneca só tem governabilidade sobre o número de doses que serão entregues à iniciativa, mas que se compromete a verificar se as doses do Brasil sairão pela Coreia do Sul, que não possui certificação da Anvisa, mas pode ter da OMS, e quando a entrega se dará via *Covax*. Compromete-se, também, a tentar a mudança de gerenciamento de *supply* da Coreia do Sul para a Índia.

Índia:

O *Serum Institute of India* é favorável em disponibilizar mais de 10 milhões de doses, mas em escalonamento de 2 milhões de doses de forma contínua, o que aumentam os custos de logística. O instituto apontou que

somente teria disponibilidade a partir da primeira quinzena de março, mas que estava se esforçando para iniciar as entregas em remessas menores em fevereiro. Nova reunião entre a Fiocruz, a AstraZeneca e o Instituto ocorrerá no dia 04 de fevereiro.

Europa:

Jorge Mazzei informou que o problema de escalonamento na Europa não acarretará em desvios de matéria comprometida com outros países e que não existe nenhum sinal de uma possível mudança de rotas entre sítios. A situação na Europa ocorreu devido ao rendimento de produção na fábrica da Bélgica, impactando a entrega de doses. Flávio Werneck solicitou que o Governo Brasileiro seja alertado em caso de risco de transferência de insumos do Brasil para a Europa, para que o Ministério da Saúde possa tomar medidas preventivas.

China:

Flávio Werneck comunicou sobre a autorização de exportação do IFA, anunciada por carta do embaixador chinês. Ainda existem questões a serem resolvidas na alfândega de Nanjing por ruído de comunicação pelos diversos pedidos de exportação e pela diferença entre a liberação da quantidade de litros autorizados pela China e a carga que será destinada ao Brasil. A carga do Brasil foi autorizada ser repartida em quantidades menores. Há previsão de chegada de 90 litros de IFA no dia 7 de fevereiro, o que possibilitará a produção de 2 milhões de doses. Mais dois lotes estão previstos com chegada anterior ao ano novo chinês (12 de fevereiro). Na próxima semana, a AstraZeneca poderá anunciar as datas de chegada de dois outros lotes de IFA para divulgação do Ministério. Inicialmente, as doses serão para aspectos regulatórios, mas a Fiocruz está em alinhamento com a Anvisa, a fim de verificar se esses lotes possam ser utilizados posteriormente na imunização. A Fiocruz ainda está quantificando as diferenças entre litros e quilos na autorização chinesa de exportação dos lotes de IFA e o quanto isso pode impactar no número de doses.

Visita às instalações:

Relato da visita do Ministério da Saúde às instalações da Fiocruz. Maurício Zuma informa que o cronograma informado no momento da inspeção continua mantido. As instalações e equipamentos estarão prontos para inspeção da Anvisa em março, com possibilidade de início de produção em abril.

Aspectos regulatórios:

Fiocruz e Anvisa fizeram reunião no dia 22 de janeiro, visando a alinhamentos de pré-submissão. Documentos para registro permanente foram entregues, em que a Anvisa concordou com o material disponibilizado e também com o fato de a Fiocruz ainda não ter recebido o IFA. Estabeleceram um cronograma para apresentar dados ainda em levantamento após o registro.

AstraZeneca e Fiocruz informam que, naquele momento, estão peticionando os documentos junto à Anvisa e, ainda neste dia 29 de janeiro, concluirão essa etapa de solicitação do registro sanitário definitivo da vacina.

Aspectos jurídicos:

O contrato de Etec entre Fiocruz e AstraZeneca tem expectativa de assinatura em fevereiro. Houve um aditivo de contrato da Etec. Não há prejuízos desse contrato não ter sido assinado até momento, pois a transferência de conhecimento da AstraZeneca para a Fiocruz é contínua, mas essa formalização é importante para as próximas etapas de produção. O MS solicitou o encaminhamento das atas de reuniões entre os laboratórios ao Ministério da Saúde para acompanhamento e resguardo processual.

ENCAMINHAMENTOS:

- Próxima reunião agendada para 12 de fevereiro de 2021;
- Resposta da AstraZeneca sobre o gerenciamento na mudança de *supply* da Coreia do Sul para a Índia por meio da Iniciativa *Covax Facility*;
- Atualização sobre reunião entre AstraZeneca, Fiocruz e *Serum Institute of India*, a ocorrer no dia 04 de fevereiro;
- Informe das datas de chegada de novos lotes de IFA da China na primeira semana de fevereiro pela AstraZeneca;
- Encaminhamento de atas de reunião sobre a assinatura da Etec entre Fiocruz e AstraZeneca ao Ministério da Saúde.



MINISTÉRIO DA SAÚDE

MEMÓRIA DA REUNIÃO

PAUTA: Reunião técnica para monitoramento da ETEC da vacina celebrado entre o Ministério da Saúde e a Fundação Oswaldo Cruz. A lista de participantes consta no Anexo 1 deste documento.

LOCAL: Fiocruz

DATA: 27/02/2021

HORÁRIO: 10h –16h

PARTICIPANTES:

Laurício Monteiro Cruz - Diretor DEIDT/SVS

Francieli Fontana Sutile Tardetti Fantinato - Coordenadora-Geral PNI/DEIDT/SVS

Thiago .Fernandes- Insumos/DEIDT/SVS

Camile Giarretta Sachetti – Diretora DECIT/SCTIE

Cássio Ricardo Ribeiro - Assessoria DEIDT (videoconferência, secretariado da reunião)

Maurício Zuma Medeiros - Diretor de Bio-Manguinhos

Marco Aurélio Krieger - Vice-Presidente de Produção e Inovação em saúde (FIOCRUZ)

Fábio Henrique Gonzalez - Gerente de Produção de Bio-Manguinhos

Daniel Godoy de Jesus Miranda - Chefe de Gabinete da Diretoria de Bio-Manguinhos

DISCUSSÕES:

Após apresentação dos participantes presentes à reunião, a Sra. Camile Sachetti (DECIT/SCTIE) manifestou a preocupação do Ministro da Saúde sobre o cronograma de entregas das vacinas produzidas pela Fiocruz e, na oportunidade, solicitou a formalização do envio, ao MS, do cronograma de entregas das vacinas.

O Diretor do DEIDT, Laurício Monteiro Cruz, abordou a importância do envio, pela Fiocruz, de um cronograma factível para que o MS estabeleça um cronograma de vacinação à população que seja possível.

A Coordenadora-Geral do PNI, Francieli Fantinato, expôs que o MS necessita de um cronograma detalhado com prazos de entrega para melhor planejar a regularidade das entregas das vacinas aos Estados. Expôs, também, a preocupação do MS sobre a eficácia da vacina frente as novas variantes, se há estudos de impacto das novas variantes e se há perspectivas de atualização das vacinas com tais variantes. E, ainda, como está o processo de submissão perante à agência regulatória (Anvisa). O MS necessita também analisar os riscos de atrasos para um melhor planejamento das entregas das vacinas.

O Dr. Maurício Zuma Medeiros, Diretor da Bio-Manguinhos, relatou que o fornecedor de IFA escolhido pela Fiocruz possui alto padrão de qualidade e, mais importante, somente produz IFA (não produz outros produtos ou vacinas). Relatou que inicialmente houve dificuldades com os prazos de entrega do IFA mas que já foram contornados. Inclusive receberão ainda hoje, 27 de fevereiro, 2 lotes de IFA que mantém a proposição de entrega, ao MS, de 100 milhões de doses da vacina até final de julho de 2021.

O Dr. Marco Aurélio Krieger, Vice-Presidente de Produção e Inovação em Saúde (Fiocruz), relatou que a produção das vacinas, na Bio-Manguinhos, possui um nível de risco baixo. Relatou que o fornecimento de IFA está regularizado. Expôs que a Fiocruz optou por apresentar, ao MS, um cronograma conservador de entregas de vacinas mas que, possivelmente, entregarão mais vacinas do que o estabelecido no cronograma. Abordou aspecto de resultados de estudo de coorte em 5.400.000 de pessoas (toda população), realizado na Escócia, o comparar os vacinados (1.300.000 pessoas) com os não vacinados, os cientistas viram fortes evidências de proteção, onde a eficácia de um dose de vacina está acima de 80%. Tal estudo demonstrou que após somente uma única dose de vacina da Astrazeneca houve redução nos índices de hospitalização de até 94%. (7 a 13 dias pós-vacinação: redução de 70% nas hospitalizações; 14 a 21 dias: 74%; 22 a 27 dias: 84%; e 28 a 35 dias: 94%) e que houve a redução de sintomáticos em mais de 50% dos casos. Os resultados deste estudo também demonstraram altos índices de eficácia em idosos acima de 80 anos, com um efeito vacinal de 81% na média entre as duas vacinas. De dezembro até meados de fevereiro, mais de 8 mil pessoas foram internadas com Covid-19 na Escócia. Destas, apenas 58 vieram do grupo vacinado.

O Dr. Marco Aurélio Krieger expôs que a Fiocruz enviou à Oxford, amostras de pessoas vacinadas para análise e estão aguardando os resultados das provas analíticas. Relatou que a vacina tem possibilidade de atualização, perante as novas variantes do vírus SARS-CoV-2 mas acredita que isso não ocorrer com prazo inferior à seis meses.

A Sra. Camile Sachetti solicitou uma resposta conjunta, MS e Fiocruz, para as demandas decorrentes de dúvidas sobre as variantes do vírus SARS-CoV-2.

O Dr. Marco Aurélio Krieger manifestou interesse em realizar estudo de efetividade, de impacto global, na Favela Manguinhos (próxima à Bio-Manguinhos). Envolveria uma população estimada, abaixo de 60 anos de idade e obteria rapidamente (aproximadamente 30 dias) respostas claras sobre a efetividade da vacina. Entretanto há necessidade de que o MS solicite tal demanda pois, neste caso, haveria necessidade de reservar em torno de 30 mil doses aos envolvidos no estudo. Isso poderia ser realizado à partir de abril pois com maior disponibilidade de vacinas (30 milhões de doses), disponibilizar 30 mil doses (0,1%) para o estudo de impacto global na Favela de Manguinhos será factível e não impactará na distribuição de vacinas do PNI para os Estados.

O Dr. Fábio Henrique Gonzalez, Gerente de Produção de Bio-Manguinhos, relatou que hoje, 27 de fevereiro, estarão recebendo mais dois lotes de IFA e que, à partir de maio de 2021, estarão produzindo o IFA na Bio-Manguinhos. Apresentou planilha com cronograma de entregas do IFA e até junho, a Fiocruz receberá IFA suficiente para produzir 100 milhões doses de vacina. Fez apresentação, em PowerPoint, sobre a fábrica e fabricação das vacinas (planta-baixa da fábrica). Relatou que há duas linhas de envase, que trabalham 2 turnos por dia, durante 5 dias por semana. Um dia da semana é reservado pra limpeza e outro dia é reservado para manutenção. Uma linha de envase produz 700.000 doses por dia e a outra produz 600.000 doses por dia. Declarou, ainda, que a fábrica possui nobreaks eletrônicos em todas as fases da fabricação e que, caso necessite, possuem um gerador à diesel (liga após 15 a 30 segundos após a queda de energia) para manter os equipamentos em funcionamento.

O Dr. Laurício Monteiro Cruz solicitou o envio, ao MS, do cronograma de entrega dos lotes de IFA para a Fiocruz.

O Dr. Maurício Zuma Medeiros, Diretor de Bio-Manguinhos, relatou que a estimativa de aprovação do registro definitivo, pela Anvisa, será entre 8 e 12 de março. Apresentou cronograma conservador de aprovação e aprovação de entregas de vacinas ao PNI: março, 3,8 milhões de doses; abril, 30 milhões de doses; maio 25 milhões de doses; junho 25 milhões de doses e julho 17 milhões de doses; perfazendo, portanto as 100,8 milhões de doses.

O Dr. Marco Aurélio Krieger, por fim, relatou que não haverá entrega de vacinas prontas pela AstraZeneca.

Ao final da reunião, o Dr. Laurício Monteiro Cruz agradeceu o acolhimento e a parceria com o Fiocruz.

Após a reunião, os participantes foram à visita à fábrica de vacinas da Bio-Manguinhos.

ENCAMINHAMENTOS:

- A Fiocruz encaminhará cronograma de entrega de vacinas ao PNI/MS.
- Em princípio ocorrerá liberação semanal de entrega de doses de vacinas ao PNI. Entretanto, o ideal é que as entregas passem, após regularização na fabricação das vacinas, a serem realizadas às segundas-feiras e às quartas-feiras (duas vezes por semana).
- Proposta de reuniões periódicas por videoconferência para alinhamentos entre o DEIDT (PNI e Insumos) e Fiocruz.
- Proposta de reuniões periódicas por videoconferência para alinhamentos entre o PNI/DEIDT e Fiocruz para apresentação/atualização de estudos sobre variantes, imunogenicidade e submissão contínua na Anvisa (ou aprovação de registro).
- A Fiocruz vai compartilhar os arquivos apresentados com a *timeline* das obras e equipamentos da nova fábrica.



Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Ciência e Tecnologia

Pauta da 4ª Reunião Ordinária do Comitê Técnico para o acompanhamento das ações relativas à vacina AZD 1222/ChAdOx1 n-CoV19 contra a Covid-19

19 de março de 2021.

1. Informes gerais:

- 1.1. Registro sanitário da vacina concedido pela Anvisa em 12/03/2021.
- 1.2. Início da entrega de lotes ao Ministério da Saúde em 17/03/2021.

2. Aspectos técnicos e logísticos:

- 2.1. *Status* de negociação de doses extras da vacina provenientes do *Serum Institute of India*;
- 2.2. Cronograma de entrega das vacinas;
- 2.3. Cronograma de chegada dos lotes de IFA 2021; e
- 2.4. Eficácia da vacina contra novas variantes;
- 2.5. Dados de farmacovigilância (suspensão do uso da vacina na Europa).

3. Aspectos jurídicos:

- 3.1. Cronograma para assinatura do contrato de transferência da tecnologia de produção local do IFA.

4. Encaminhamentos propostos:

- 4.1. Data da 5ª Reunião Ordinária: 02/04/2021.



MINISTÉRIO DA SAÚDE

ATA DA REUNIÃO

PAUTA: 4ª Reunião Ordinária do Comitê Técnico para o acompanhamento das ações relativas à vacina AZD 1222/ChAdOx1 n-CoV19 contra a Covid-19

LOCAL: Sede do Ministério da Saúde e por videoconferência via Microsoft Teams

DATA: 19.03.2021

HORÁRIO: 15h – 17h

PARTICIPANTES:

Participantes Titulares ou Suplentes:

- **GM/MS:**
 - Suplente: Flávio Werneck Noce dos Santos
- **SE/MS:**
 - Titular: Antônio Élcio Franco Filho.
 - Suplente: Luana Gonçalves Gehres
- **SCTIE/MS:**
 - Suplente: Camile Giaretta Sachetti.
- **SVS/MS:**
 - Suplente: Francieli Fontana Ssutile Tardetti Fantinato

Participantes Convidados:

- Marco Aurélio Krieger (Fiocruz);
- Maurício Zuma (Biomanguinhos/Fiocruz);
- Jorge Mazzei (AstraZeneca Brasil);
- Hugo Gomes da Silva (AstraZeneca);
- Marina Santorso Belhaus (AstraZeneca Brasil);
- Alessadra Nicoli Hengles (AstraZeneca Brasil);
- Marina Máximo Belluci (AstraZeneca Brasil);
- Barbara Emoingt Furtado (AstraZeneca Brasil);
- Marina Santorso Belhaus (AstraZeneca Brasil);

Secretaria-Executiva do Comitê Técnico (Decit/SCTIE/MS):

- Max Nóbrega de Menezes Costa;
- Evandro de Oliveira Lupatini;
- Glícia Pinho Bezerra;
- Jéssica Alves Rippel.

Demais Participantes:

- Leandro Simplício de Santana
- Marcos de Sousa Ferreira

DISCUSSÕES:

Registro sanitário da vacina concedido pela Anvisa em 12/03/2021 e início da entrega de lotes ao Ministério da Saúde em 17/03/2021

Camile Sachetti, Diretora do Departamento de Ciência e Tecnologia, iniciou a reunião comentando sobre a satisfação de participar do evento no último dia 17/03/2021, na Fiocruz, que marcou o início da entrega de lotes da vacina ao Ministério da Saúde. Parabenizou os presentes pelo registro e distribuição da vacina pela Fiocruz, destacando os esforços empreendidos pelo Ministério da Saúde, Fiocruz e AstraZeneca. Relembrou que o processo teve início com as negociações em abril de 2020, quando a vacina a ser produzida pelo laboratório inglês era vista tecnicamente como a melhor opção de investimento. Também destacou a escolha de contratação por encomenda tecnológica, uma iniciativa inovadora no país. Parabenizou também o trabalho da Anvisa, que não só cumpriu o seu papel como agência reguladora, mas deu celeridade aos processos e está mantendo uma comunicação efetiva com a população. Afirmou que é uma satisfação que essa pesquisa tenha conseguido transpor o vale da morte e tenha chegado à população. Afirmou que ainda há passos a cumprir, mas que se encerra uma primeira etapa.

Jorge Mazzei, diretor da AstraZeneca Brasil, destacou que, desde a assinatura efetiva do contrato até a distribuição da vacina, transcorreram apenas seis meses, um recorde. Disse que gostaria de reconhecer e parabenizar o Ministério da Saúde por apostar em um produto que ainda não existia e enfrentar o risco do estudo clínico não acontecer e os desafios do escalonamento da vacina. Diz que foi um movimento crucial para o abastecimento de vacinas no Brasil, onde o mundo enfrenta escassez de opção de compra. “Hoje, temos o início da independência do Brasil para uma vacina contra Covid-19”, afirmou.

Marco Krieger, vice-presidente de Produção e Inovação em Saúde da Fiocruz, afirmou que esta é uma reunião emblemática, mas ocorre em um momento difícil da pandemia. O momento só reforça o quão importante foi o trabalho coletivo que iniciou desde a fase de prospecção, na metade do primeiro semestre de 2020, e se materializou em junho com o avanço da negociação. Falou sobre o orgulho da qualidade técnica da encomenda tecnológica e dos desafios técnicos e jurídicos. Afirmou que tudo foi uma preparação para o atual momento, em que não existem vacinas disponíveis para todo o mundo. Destacou que a última semana foi uma sequência de boas notícias, em que se provou a efetividade da vacina em mundo real, depois obteve-se o registro na Anvisa, houve as primeiras entregas da vacina ao MS e que os resultados preliminares com as variantes foram positivos. Afirmou que realizaram o processo de uma década em poucos meses. Parabenizou as equipes do Ministério da Saúde, da AstraZeneca e a equipe de BioManguinhos, destacando a importância do trabalho e prometendo cada vez mais aumentar o nível das entregas.

Maurício Zuma, diretor de BioManguinhos corroborou as felicitações e destacou a dedicação ao projeto, compartilhando que são muitos desafios, riscos e dificuldades enfrentados internamente durante a produção, mas que estão conseguindo escalar a produção e estão empenhados para a produção sair. “É um projeto que nós todos temos que nos orgulhar porque o resultado vai ser muito importante”, concluiu.

O Secretário Élcio reiterou as solicitações contidas no Ofício enviado pela SE/MS à presidência da Fiocruz sobre as previsões de prazos para a chegada do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA), bem como os lotes da vacina que estiverem prontas. Justificou que tal medida tem por objetivo subsidiar as decisões, otimizar os processos, manter alinhamento estratégico e possibilitar rápido acesso da população à vacina. Alessandra

Hengles agradeceu a parceria com Fiocruz. Destacou que a submissão contínua, possibilitada pela Anvisa, foi bem produtiva.

Formalização do TED para produção de 110 milhões de doses da vacina

O Secretário Élcio solicitou informações sobre a formalização do TED para aquisição de 110 milhões de doses para o segundo semestre de 2021, destacando o desejo do MS em formalizá-lo o quanto antes.

Logística de entrega de doses produzidas por Fiocruz

O Secretário Élcio explicou que Fiocruz deve avaliar as questões logísticas para realizar as entregas da vacina, a fim de ter uma previsão de entregas (uma ou duas vezes na semana). Maurício Zuma informou que tal questão está sendo tratada com DLOG/SE e CGPNI/DEIDT/SVS. O Secretário Élcio destacou que se deve chegar a um cronograma de entregas factível para o MS e Fiocruz, a fim de definir uma rotina de entregas. Marco Krieger destacou que o Brasil conseguiu a liberação de 1000 litros do IFA, o que garante matéria-prima para a produção de cerca de um mês de vacina. Destacou que há um hiato entre a produção e a liberação. Comentou que o recorde para a liberação de doses prontas era 25 dias e, nesse momento, Bio-Manguinhos conseguiu realizar em 17 dias, prazo entre a produção e a liberação.

Francieli Fantinato questionou sobre o cronograma semanal de entrega de 2,8 milhões de doses restantes, se será nas duas próximas semanas de março, do total de 3,8 milhões previstas para março. Questionou também a previsão do cronograma de doses para abril, quanto à perspectiva de cumprimento da entrega de 30 milhões. Solicitou, de todo modo, o cronograma de entrega em abril atualizado. Maurício Zuma informou que haverá dois lotes para entregar ao MS até o final do mês. Questionou se o MS interessa receber um quantitativo de 480 mil doses, estimado para ficar pronto no final da semana que vem. Sobre o cronograma de abril, Maurício Zuma retificou a previsão de doses para abril, passando de 30 milhões para 21 milhões, pois um dos dias da semana é preciso a sala ficar inoperante e assim ocorre essa alteração no cronograma de entrega de doses. Será repassado ao MS um cronograma semanal de entregas. Francieli Fantinato ratificou a importância da entrega das 480 mil doses o quanto antes, uma vez serão direcionadas para a população ribeirinha, conforme Plano de Vacinação vigente. Solicitou que, caso existam alterações no cronograma, que o MS fosse avisado com antecedência. Maurício Zuma informou que, em maio, Bio-Manguinhos irá produzir quantitativo superior a 26 milhões de doses, mas que as entregas poderão sofrer alteração nos prazos.

Dados de farmacovigilância

Bárbara, da AstraZeneca Brasil, informou que os dados sobre segurança da vacina foram avaliados pelos órgãos regulatórios do Reino Unido, da Europa e do Brasil, bem como pela sociedade médica de angiologia e não foi encontradonexo temporal e causal entre a vacinação e os eventos tromboembólicos. Informou que muitos países retomaram o uso da vacina.

Eficácia da vacina contra novas variantes

Há resultado de estudo in vitro que revelou a neutralização com diminuição pequena com o soro de pacientes frente às variantes do Reino Unido. Ainda não possui dados clínicos sobre o impacto na eficácia frente às variantes da África do Sul, mas que se estima que não deve haver grande impacto na eficácia.

Marco Krieger destacou os resultados de um estudo sobre a resposta imunológica celular induzida por vacinas genéticas que não houve diminuição significativa na resposta celular.

Status de negociação de doses extras da vacina provenientes do *Serum Institute of India*

Jorge Mazzei informou que o *Serum* continua com a mesma posição, a dificuldade de manter entregas de vacinas. Destacou que seria necessária uma intervenção do Governo Brasileiro junto ao Governo da China. Marco Krieger complementou que foi informado pelo *Serum* que, em abril, haveria a previsão de um cronograma de entrega, e não a entrega de doses propriamente ditas. Informou que Fiocruz está em contato direto com AISA/MS para intervenções, a fim de possibilitar o acesso das vacinas o mais rápido possível. Jorge Mazzei informou que a AstraZeneca continuará com ações no Reino Unido, a fim de que ocorra uma intervenção por aquele país junto ao *Serum*, com vistas a antecipar as entregas.

Cronograma para assinatura do contrato de transferência da tecnologia de produção local do IFA

Camile Sachetti solicitou informações atualizadas sobre o andamento da assinatura do contrato de transferência de tecnologia. Marco Krieger informou que já estão circulando versões do contrato técnico entre AstraZeneca e Fiocruz e que o documento já está nas duas fases finais. Reiterou a importância de celebrar o contrato com segurança, em relação às cláusulas financeiras e técnicas, e assim manter a capacidade de cumprir o contrato. Sobre o andamento do processo, referiu que houve uma troca de versão pelo setor jurídico, e que a Fiocruz e a AstraZeneca irão apresentar um novo cronograma. A assinatura do contrato está condicionada a esse novo cronograma. Jorge Mazzei reiterou que o atraso da assinatura não impactou no acesso à tecnologia e aos trabalhos técnicos da AstraZeneca e da Fiocruz. O Secretário Élcio informou que a assinatura do contrato de transferência de tecnologia é condição para a assinatura do TED pelo Ministério da Saúde.

Outros assuntos

O Secretário Élcio questionou a AstraZeneca sobre a resposta ao e-mail da SE/MS sobre os representantes oficiais da AstraZeneca no Brasil. Argumentou que eles se intitulam fornecedores da AstraZeneca e que possuem doses para negociação. Jorge Mazzei informou que a resposta já pode ter sido feita pela AstraZeneca do Reino Unido e informou que a situação apontada pelo Secretário ocorre no mundo todo de supostos fornecedores.

O Secretário Élcio questionou à Fiocruz se necessitará de insumo importado. Maurício Zuma afirmou que sempre se necessita de insumos importados, uma vez que o Brasil não produz todos os insumos necessários para a produção 100% nacional. O Secretário Élcio solicitou que o MS seja atualizado de forma constante. Maurício Zuma informou que todos os suprimentos para o ano de 2021 já foram adquiridos, embora trouxe a preocupação quanto ao suposto fechamento dos aeroportos e o possível impacto na entrega dos suprimentos internacionais. Reforçou que continuará em pleno contato com o MS caso necessite de alguma intervenção. Informou ainda que insumos para produção do IFA já foram comprados e que Fiocruz já se planeja para a aquisição de insumos para 2022.

ENCAMINHAMENTOS:

- Próxima reunião: 05/04/2021.

- Bio-Manguinhos enviará cronograma atualizado com a previsão da entrega de doses, em resposta ao Ofício enviado pela SE/MS;
- AstraZeneca providenciará um comunicado da empresa sobre o alerta de falsos fornecedores da vacina no Brasil para assim ser divulgado no sítio eletrônico do MS;
- Fiocruz apresentará o andamento da assinatura do contrato na próxima reunião do Comitê Técnico.



Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Ciência e Tecnologia

Pauta da 5ª Reunião Ordinária do Comitê Técnico para o acompanhamento das ações relativas à vacina AZD 1222/ChAdOx1 n-CoV19 contra a Covid-19

23 de abril de 2021.

1. Abertura:

1.1. Apresentação dos novos representantes do Ministério da Saúde.

2. Aspectos técnicos e logísticos:

- 2.1. *Status* de negociação de doses extras da vacina provenientes do *Serum Institute of India*;
- 2.2. Cronograma atualizado de entrega das vacinas ao MS;
- 2.3. Cronograma de chegada dos lotes de IFA 2021;
- 2.4. Atualização de dados de eficácia da vacina contra variantes do Sars-CoV-2; e
- 2.5. Atualização de informações e análises sobre efeitos adversos graves.

3. Aspectos jurídicos:

- 3.1. Contrato de transferência da tecnologia de produção local do IFA; e
- 3.2. Andamento da celebração do TED para compra de 110 milhões de doses para o segundo semestre de 2021.

4. Encaminhamentos propostos:

4.1. Data da 6ª Reunião Ordinária: 04/05/2021.



MINISTÉRIO DA SAÚDE

ATA DA REUNIÃO

PAUTA: 5ª Reunião Ordinária do Comitê Técnico para o acompanhamento das ações relativas à vacina AZD 1222/ChAdOx1 n-CoV19 contra a Covid-19

LOCAL: Sala de reunião da SE/MS e por videoconferência via Microsoft Teams

DATA: 23.04.2021

HORÁRIO: 17h – 18:30

PARTICIPANTES:

Participantes Titulares ou Suplentes:

- **GM/MS:**
 - Suplente: Flávio Werneck Noce dos Santos
- **SE/MS:**
 - Titular: Rodrigo Otavio Moreira da Cruz
 - Suplente: Luana Gonçalves Gehres
- **SCTIE/MS:**
 - Titular: Hélio Angotti Neto
- **SVS/MS:**
 - Suplente: Francieli Fontana Sutile Tardetti Fantinato

Participantes Convidados:

- Marco Aurélio Krieger (Fiocruz);
- Maurício Zuma (Biomanguinhos/Fiocruz);
- Mário Santos Moreira (Fiocruz);
- Jorge Mazzei (AstraZeneca Brasil);
- André Santa Maria (AstraZeneca);
- Marina Santorso Belhaus (AstraZeneca Brasil);
- Alessadra Nicoli Hengles (AstraZeneca Brasil);
- Marina Máximo Belluci (AstraZeneca Brasil);
- Barbara Emoingt Furtado (AstraZeneca Brasil);

Secretaria-Executiva do Comitê Técnico (Decit/SCTIE/MS):

- Max Nóbrega de Menezes Costa;
- Marcos de Sousa Ferreira;
- Evandro de Oliveira Lupatini;
- Glícia Pinho Bezerra; e
- Leandro Simplício de Santana.

DISCUSSÕES:

1. Abertura

1.1. Apresentação dos novos representantes do Ministério da Saúde.

O Secretário-Executivo (SE) Rodrigo Cruz deu as boas-vindas aos presentes e solicitou uma rápida rodada de apresentação dos participantes.

2. Aspectos técnicos e logísticos:

2.1. Status de negociação de doses extras da vacina provenientes do *Serum Institute of India*;

O Secretário-Executivo solicitou atualizações sobre o status de negociação. Jorge Mazzei informou que o governo indiano mantém a sua posição de não autorizar exportações. Flávio Werneck sugeriu que fosse realizada uma ação do governo brasileiro junto à Embaixada na Índia, a fim de negociar a liberação das doses extras da vacina.

2.2. Cronograma atualizado de entrega das vacinas ao MS;

O Secretário-Executivo solicitou que BioManguinhos atualizasse o cronograma de entregas. Maurício Zuma fez apresentação do cronograma, conforme quadro a seguir.

| Vacina COVID-19 Fiocruz/Bio-Manguinhos* | | | | | | |
|---|-----------|-----------|------------|------------|------------|-------------|
| | Fev | Mar | Abr | Mai | Jun | Jul |
| Previsão mensal | | 3.961.000 | 18.829.000 | 21.500.000 | 34.200.000 | 21.910.000 |
| Previsão acumulada | | | 22.790.000 | 44.290.000 | 78.490.000 | 100.400.000 |
| Entregas Realizadas ¹ | | 2.821.750 | 13.053.500 | | | |
| Entregas Previstas | | | 6.700.000 | 21.500.000 | 34.200.000 | 22.124.750 |
| Entregas Acumuladas | | | 22.575.250 | 44.075.250 | 78.275.250 | 100.400.000 |
| Entrega Vacina Serum | 4.000.000 | | | | | |

*Cronograma Sujeito à Revisões Periódicas

1. Em abril inclui 5 milhões a serem entregues em 23/4;

2. Prevista inclusão de 3ª linha de produção em junho.

2.3. Cronograma de chegada dos lotes de IFA 2021;

Por decisão do STF, o Secretário-Executivo informou que o MS deve apresentar o cronograma anual de chegada de lotes de IFA. O Secretário-Executivo questionou quanto à possibilidade de antecipação do cronograma de entrega do IFA. Maurício Zuma ponderou que caberia uma análise e tentativa a partir de outubro, pois, antes desse prazo, não seria possível a entrega. Informou que BioManguinhos está em tratativas contínuas com a AstraZeneca (AZ) para que seja entregue IFA importado. Jorge Mazzei informou que a AstraZeneca está com toda a sua capacidade de produção de IFA comprometida. AstraZeneca está negociando com o fornecedor na China, a fim de atender às necessidades de BioManguinhos, a fim de que o IFA possa ser entregue antes de outubro. Frisou que o compromisso original é a entrega do IFA em outubro. Informou que na próxima semana serão discutidos pontos de antecipação dos prazos de entrega do IFA.

Sobre o IFA para produção de novas doses, Jorge Mazzei informou que amanhã completa a entrega de 8 lotes de IFA, conforme programação. AstraZeneca está trabalhando para antecipar os 6 lotes restantes previamente programados, totalizando, portanto, os 14 lotes previstos no acordo com BioManguinhos.

2.4. Atualização de dados de eficácia da vacina contra variantes do Sars-CoV-2;

Bárbara comentou o resultado de estudo *in vitro* que revelou que o soro de pessoas vacinadas foi capaz de neutralizar as variantes do coronavírus. Marco Krieger comentou a importância do componente da resposta celular alcançada pela vacina. Citou também um artigo que demonstrou que a vacina da AstraZeneca gera uma boa resposta frente às variantes do Brasil e do Reino Unido. Secretário Hélio solicitou que os estudos fossem encaminhados ao MS.

2.5. Atualização de informações e análises sobre efeitos adversos graves.

Flávio Werneck solicitou mais informações sobre a decisão da Dinamarca de suspender o uso da vacina. Bárbara Furtado explicou que alguns países na Europa estão optando por uso de outras vacinas, mas ressaltou que as agências reguladoras da Europa não emitiram recomendação para suspender o uso, na medida em que os benefícios da administração da vacina superam os riscos. A suspensão do uso pela Dinamarca foi uma iniciativa própria que avaliou como risco baixo de certas populações serem infectadas pelo coronavírus e assim administrar nessa população outro tipo de vacina (RNAm, Pfizer) que está disponível no país. Bárbara Furtado citou estudos referentes aos riscos de eventos tromboembólicos decorrentes da infecção pelo coronavírus e que a causa desses eventos (trombocitopenia com tromboembolismo) ainda é desconhecida. Refere que, no Brasil, há somente um caso desse evento.

Marco Krieger cita estudo publicado na semana passada e realizado por um outro grupo da Universidade de Oxford, não o mesmo que desenvolveu a vacina, que traz como resultado que o risco do evento de tromboembolismo na infecção por COVID-19 é maior do que a administração das vacinas de RNA e da vacina de Oxford. Reitera sobre a importância da resposta celular frente às variantes de interesse. O estudo será enviado ao MS.

3. Aspectos jurídicos:

3.1. Contrato de transferência da tecnologia de produção local do IFA;

Mário Moreira lembrou os grandes marcos sobre a assinatura do contrato. Informou que, na semana que vem, a Anvisa fará inspeção na nova área de BioManguinhos, etapa relacionada com a transferência da tecnologia. Secretário Hélio solicitou um cronograma para finalização do contrato de transferência. Jorge Mazzei informou que o contrato é a parte mais complexa e que é discutido diariamente com Fiocruz. Fez uma previsão da assinatura do contrato nas próximas duas semanas. Maurício Zuma fez atualização das informações e ressaltou que as áreas estão trabalhando arduamente para a celebração do contrato. Foi reforçado que a não assinatura do contrato não impediu a intensa troca de informações entre AstraZeneca e Fiocruz. A fim de melhor detalhar o processo da assinatura do contrato, Maurício Zuma sugere a elaboração de um documento que descreva todos os trâmites já realizados e o que estão pendentes, bem como as últimas etapas e prazos estimados a serem realizados.

3.2. Andamento da celebração do TED para compra de 110 milhões de doses para o segundo semestre de 2021.

Mário Moreira mencionou que, em tratativas anteriores, o MS decidiu não incluir a aquisição do total de 110 milhões na última medida provisória e que a perspectiva do MS seria editar uma medida provisória específica

para a referida aquisição. Para assinar o contrato de 110 milhões de doses, a Fiocruz necessitará desse recurso e já está em contato com a Casa Civil.

Outros assuntos

Eventuais doses que não seriam utilizadas pela Austrália

O Secretário-Executivo comentou sobre uma notícia de que a Austrália teria doses de vacina da AstraZeneca que não seriam utilizadas naquele país. Solicitou que AstraZeneca confirmasse a notícia e, caso verídico, informou que o Ministério da Saúde tem interesse nas doses daquele país. De acordo com os dados expostos pela AZ, como a Austrália tem a opção da vacina da Pfizer, o país estaria avaliando o risco para populações mais jovens e, assim, optaram por aplicar a vacina de RNA. Flávio Werneck avalia a possibilidade de a Austrália disponibilizar as doses da AZ. Esse fato será verificado pela AZ com a planta da Austrália.

Eficácia da vacina de Oxford com apenas uma dose

O Secretário-Executivo questionou sobre a eficácia da vacina de Oxford com apenas uma dose. Bárbara informou que é necessário maior tempo para avaliar a eficácia comparativa entre o grupo que recebeu uma dose e o grupo que recebeu duas doses, bem como a avaliação da duração da resposta formada pela vacina.

Marco Krieger reitera sobre uma proteção alta com uma dose da vacina e que a segunda dose seria um reforço. Traz a descrição de um artigo o qual relata a recomendação para não administrar a segunda dose da vacina em pacientes que já tiveram a COVID-19, ao alegar que a resposta já seria robusta. Krieger enviará artigo científico para o MS.

ENCAMINHAMENTOS:

- Próxima reunião: 14/05/2021.
- Marco Krieger enviará artigos científicos (sobre variantes, eventos tromboembólicos e da não administração da segunda dose da vacina) ao MS.
- A AstraZeneca irá enviar ao MS os dados do estudo que avalia a duração da resposta da vacina e eficácia de esquema diferentes de doses (dose única ou duas doses).



Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Núcleo Jurídico da Secretaria de Vigilância em Saúde

DESPACHO

SVS/NUJUR/SVS/MS

Brasília, 08 de junho de 2021.

À Assessoria Parlamentar (ASPAR/GM/MS)

Assunto: **Requerimento de Informação nº 391/2021/CI PANDEMIA.**

Ref.: NUP Nº 25000.069745/2021-57

URGENTE

1. Trata-se do Requerimento nº 391/2021/CI PANDEMIA (0020456479), oriundo do Senado Federal, encaminhado pela Coordenação de Comissões Especiais, Temporárias e Parlamentares de Inquérito, relativo à Comissão Parlamentar de Inquérito, que solicita informações acerca das medidas deste Ministério relacionadas a aquisição das vacinas Sputnik V e Covaxin.

2. Assim, considerando o objeto do presente Requerimento, esta Secretaria de Vigilância em Saúde encaminha respostas para os itens 2 e 10, conforme a seguir:

2. Qual fundamentação do Governo Federal utilizar de empresas instituídas no Brasil para intermediar a compra destas vacinas? Este procedimento é semelhante as tratativas do Governo Federal com a vacina de Oxford? Este procedimento é semelhante com as negociações estabelecidas para a aquisição das vacinas da Pfizer e da Jansen?

A exigência decorreu do §4º, art. 32 da Lei 8.666/93, em que normatiza que a empresa estrangeira deverá ter representação legal no Brasil com poderes expressos para receber citação e responder administrativa ou judicialmente. Com relação aos contratos da Pfizer e da Janssen, estes foram firmados direto com a empresa estrangeira.

10. Qual a previsão de vacinas por fornecedor e por período que orienta o atual planejamento do Ministério da Saúde no fornecimento destas vacinas?

No momento o Ministério aguarda a autorização de importação e de uso emergência a ser concedida pela ANVISA para receber e distribuir essas vacinas. Abaixo, quantidades e expectativa de entregas constantes nos contratos:

| Iniciativa/Fornecedor | Doses previstas | JANEIRO | FEVEREIRO | MARÇO | ABRIL | MAIO | JUNHO | JULHO | AGOSTO | SETEMBRO | OUTUBRO | NOVEMBRO | DEZEMBRO |
|---|-----------------|---|-----------|-----------|-----------|-----------|-------|-------|--------|----------|---------|----------|----------|
| Sputnik V - União Química | 10.000.000 | 400.000 doses - Entrega 15 dias após a obtenção da autorização temporária de uso emergencial ou registro definitivo. 2.000.000 de doses - Entrega 45 dias após a obtenção da autorização temporária de uso emergencial ou registro definitivo. 7.600.000 doses - Entrega 60 dias após a obtenção da autorização temporária de uso emergencial ou registro definitivo. | | | | | | | | | | | |
| Covaxin - Bharat Biotech (Precisa) ¹ | 20.000.000 | | | 8.000.000 | 8.000.000 | 4.000.000 | | | | | | | |

3. Importante repisar que em 26/04/2021 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) decidiu não autorizar a importação da Sputnik V contra a Covid-19, desenvolvida pelo Instituto Gamaleya.

4. Nesse sentido, este Gabinete/SVS restitui a presente demanda à essa Assessoria para conhecimento e providências ulteriores julgadas pertinentes.

5. Colocamo-nos à disposição para quaisquer esclarecimentos adicionais.

Atenciosamente,

ARNALDO CORREIA DE MEDEIROS
Secretário de Vigilância em Saúde

1. Entrega condicionada a liberação pela Anvisa para importação e distribuição. Farmacêutica também aguarda da Anvisa a Certificação de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (pré-requisito para uso emergencial ou mesmo de registro definitivo).



Documento assinado eletronicamente por **Arnaldo Correia de Medeiros, Secretário(a) de Vigilância em Saúde**, em 08/06/2021, às 17:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0020971215** e o código CRC **3264DDFB**.

Referência: Processo nº 25000.069745/2021-57

SEI nº 0020971215



Ministério da Saúde
Diretoria de Integridade
Corregedoria-Geral

DESPACHO

CORREG/DINTEG/MS

Brasília, 02 de julho de 2021.

Assunto: Requerimento do Senado Federal nº 391/2021/CPIPANDEMIA.

Em atenção ao contido no Ofício nº 594/2021 - CPIPANDEMIA (0020456435), o qual faz referência ao Requerimento do Senado Federal nº 391/2021/CPIPANDEMIA (0020456479), no qual se requer que "sejam encaminhadas pelo Ministério da Saúde informações acerca das medidas adotadas relacionadas à aquisição das vacinas Sputnik V e Covaxin", informamos que, no que tange ao item 9 do requerimento, afeto a esta Corregedoria-Geral, não consta, até o presente momento, registro de entrada de denúncia relacionada a possível envolvimento de empresa na intermediação ou importação das vacinas Sputnik V e Covaxin.



Documento assinado eletronicamente por **Fernanda Álvares da Rocha, Corregedor(a)-Geral**, em 02/07/2021, às 10:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0021429577** e o código CRC **6D22AF3C**.

Referência: Processo nº 25000.069745/2021-57

SEI nº 0021429577



Ministério da Saúde
Diretoria de Integridade

DESPACHO

DINTEG/MS

Brasília, 08 de julho de 2021.

À Assessoria Parlamentar do MS - ASPAR

Assunto: Requerimento do Senado Federal nº 391/2021/CPIPANDEMIA

1. Trata-se de Ofício nº 594/2021 - CPIPANDEMIA (0020456435), de autoria do Presidente da CPI da Pandemia, Senador Omar Aziz, o qual faz referência ao Requerimento do Senado Federal nº 391/2021/CPIPANDEMIA (0020456479), de autoria dos Senadores Humberto Costa e Rogério Carvalho, por meio do qual requerem que sejam encaminhadas pelo Ministério da Saúde informações acerca das medidas adotadas relacionadas à aquisição das vacinas Sputnik V e Covaxin.
2. E relação aos questionamentos direcionados à Diretoria de Integridade - DINTEG/MS, referente ao quesito 9, apresenta-se a manifestação sobre o questionamento sobre "o Ministério da Saúde tem conhecimento de alguma denúncia relativa as empresas que estão fazendo a intermediação ou importação destas vacinas".
3. Sobre esse quesito, cumpre informar que não há registro, no âmbito desta Diretoria, de recebimento de denúncia relacionada a possível envolvimento de empresa na intermediação ou importação das vacinas Sputnik V e Covaxin.
4. Reforça-se que o canal de denúncias do Ministério da Saúde tem como porta de entrada a Ouvidoria-Geral do SUS, à qual compete receber, tratar e encaminhar todos os tipos de manifestações do cidadão, inclusive denúncias.
5. No entanto, ao tomar conhecimento das denúncias veiculadas na mídia sobre a aquisição da vacina Covaxin, a Diretoria de Integridade – DINTEG instruiu um processo de apuração, o qual foi posteriormente substituído pela apuração iniciada pela Controladoria-Geral da União – CGU.
6. O Ministério da Saúde - MS e a CGU estabeleceram uma parceria, desde 2020, para apoio da CGU para análise preventiva dos processos cujo objeto a ser adquirido está relacionado ao enfrentamento da pandemia, bem como para apuração de supostas irregularidades nos processos compras, tendo em vista a maior capacidade operacional, a possibilidade de ampliação das ferramentas de investigação e a expertise da CGU no assunto.
7. Sendo assim, o MS, por meio da Diretoria de Integridade, submeteu à CGU os processos relacionados à aquisição da Covaxin e vem apoiando a Controladoria no levantamento de informações necessárias à apuração da referida denúncia.

8. De forma complementar ao questionamento 9, é solicitado informação acerca de "quais os instrumentos de compliance e controle interno que o Ministério tem feito a fim de garantir a lisura destes contratos".

9. Para garantir a lisura destes contratos, desde o início da pandemia, as contratações do Ministério da Saúde destinadas ao enfrentamento do coronavírus vem sendo analisadas pelo controle interno, seja pela Diretoria de Integridade ou pela Controladoria-Geral da União, a partir da parceria relatada acima.

10. Desta forma, a DINTEG e a CGU passaram a examinar a conformidade da instrução dessas contratações no que tange aos aspectos pertinentes ao controle interno, identificando possíveis riscos associados a estas contratações e sugerindo medidas a serem adotadas para mitigar estes riscos.

11. Relevante esclarecer que estas análises das contratações têm o objetivo de avaliar aspectos relacionados à instrução processual e à identificação de oportunidades de melhoria dos processos para atendimento do interesse público.

12. Contudo, caso, nestas análises ou a partir do recebimento de denúncias, sejam identificados indícios de irregularidades relacionadas à lisura dos processos, a DINTEG instrui um processo de apuração para aprofundamento dos levantamentos de informações e, caso sejam identificadas evidências suficientes de irregularidades e indícios de fraude, as conclusões das apurações são encaminhadas às instâncias competentes para a realização de apurações complementares, quais sejam: CGU, Tribunal de Contas da União – TCU, Ministério Público Federal e Corregedoria-Geral do Ministério da Saúde.

13. Além da atuação já relatada acima, de forma estruturante, o Ministério da Saúde vem aperfeiçoando seus mecanismos de governança para aprimoramento dos instrumentos de compliance e controle interno.

14. Neste sentido, informamos que a instituição dispõe de uma Política de Gestão de Riscos – PGR e do Plano de Integridade, além de estar executando o Projeto de Governança das Aquisições de Insumos Estratégicos – PGAIE.

15. A PGR do Ministério da Saúde tem como objetivos:

I - subsidiar a tomada de decisão para o alcance dos objetivos institucionais;

II - fortalecer os controles internos da gestão contribuindo para a melhoria dos processos e do desempenho institucional.

16. Recentemente, o MS publicou a versão atualizada do Plano de Integridade – PI, o qual contempla as ações de prevenção, detecção, punição e remediação de ocorrências de quebra de integridade (desvios de conduta, fraude e corrupção).

17. Buscando a promoção de condutas éticas e íntegras na instituição, o MS lançou o novo PI como ferramenta de combate à fraude, à corrupção e a qualquer quebra de integridade, de forma que todas as decisões tomadas no âmbito da instituição busquem, exclusivamente, o interesse público.

18. Por fim, desde 2020, o MS vem desenvolvendo o PGAIE, que visa aprimorar a estrutura de governança e gerir os riscos do processo de aquisição centralizada de insumos estratégicos, de forma a garantir o acesso da

população a medicamentos e imunobiológicos.

19. Em relação ao processo de aquisição de insumos estratégicos, este projeto contempla as seguintes etapas:

- a) Mapeamento do processo;
- b) Gestão de riscos do processo, levando ao aprimoramento dos controles internos;
- c) Levantamento da legislação sobre aquisições no MS (Portarias);
- d) Levantamento e consolidação dos apontamentos dos órgãos de controle sobre o assunto (CGU e TCU);
- e) Diagnóstico situacional das aquisições no MS.

20. A identificação, avaliação e tratamento dos riscos identificados no processo de aquisição, associados à revisão normativa interna sobre o assunto e ao atendimento das recomendações e determinações dos órgãos de controle ensejarão no aprimoramento do planejamento, da execução e do monitoramento das aquisições de insumos estratégicos no Ministério da Saúde, ampliando os resultados da ação governamental.

Carolina Palhares Lima
DIRETORA DE INTEGRIDADE



Documento assinado eletronicamente por **Carolina Palhares Lima**, **Diretor(a) de Integridade**, em 08/07/2021, às 19:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0021561659** e o código CRC **D883C338**.

PLANO DE INTEGRIDADE DO **MINISTÉRIO DA SAÚDE**

Brasília – DF
2021



PLANO DE INTEGRIDADE DO **MINISTÉRIO DA SAÚDE**

Brasília – DF
2021



2021 Ministério da Saúde.



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: bvsms.saude.gov.br.

Tiragem: 1ª edição – 2021 – versão eletrônica

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Diretoria de Integridade
Coordenação-Geral de Controle Interno
Esplanada dos Ministérios, bloco G, 6º andar
CEP: 70058-900 – Brasília/DF
Tel.: (61) 3315-2211
Site: www.saude.gov.br
E-mail: dinteg@saude.gov.br

Equipe Técnica

Edna Magali de Oliveira Deolindo
Jovita José Rosa
Manoel Augusto Cardoso da Fonseca
Nilton Carlos Jacintho Pereira
Salésia Matias Freire
Wiviane Rizzi Wagner

Editora responsável:

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria-Executiva
Subsecretaria de Assuntos Administrativos
Coordenação-Geral de Documentação e Informação
Coordenação de Gestão Editorial
SIA, Trecho 4, lotes 540/610
CEP: 71200-040 – Brasília/DF
Tels.: (61) 3315-7790 / 3315-7794
Site: <http://editora.saude.gov.br>
E-mail: editora.ms@saude.gov.br

Equipe editorial:

Normalização: Isabella Maria Silva Barbosa
Revisão: Khamila Silva e Tamires Felipe Alcântara
Capa, projeto gráfico e diagramação: Marcos Melquíades

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Diretoria de Integridade. Coordenação-Geral de Controle Interno.

Plano de integridade do Ministério da Saúde [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Diretoria de Integridade, Coordenação-Geral de Controle Interno.
– Brasília : Ministério da Saúde, 2021.
33 p. : il.

Modo de acesso: World Wide Web: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_integridade_ministerio_saude_2021.pdf
ISBN 978-65-5993-009-8

1. Diretrizes para o planejamento em saúde. 2. Prevenção de doenças. 3. Gestão de riscos. I. Título.

CDU 614.2

Catálogo na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2021/0037

Título para indexação:

Ministry of Health integrity plan

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| DECLARAÇÃO DA ALTA ADMINISTRAÇÃO | 5 |
| INTRODUÇÃO | 6 |
| INFORMAÇÕES SOBRE O MINISTÉRIO DA SAÚDE | 11 |
| ESTRUTURA DE GOVERNANÇA DE INTEGRIDADE | 13 |
| GESTÃO DE RISCOS DE INTEGRIDADE | 15 |
| MEDIDAS DE INTEGRIDADE | 19 |
| PROJETOS DE INTEGRIDADE | 19 |
| <i>ACORDO DE COOPERAÇÃO TÉCNICA CELEBRADO ENTRE O MINISTÉRIO DA SAÚDE, O TRIBUNAL DE CONTAS DA UNIÃO E CONTROLADORIA-GERAL DA UNIÃO</i> | 19 |
| <i>PROJETO DE GOVERNANÇA NA AQUISIÇÃO DE INSUMOS ESTRATÉGICOS PARA A SAÚDE</i> | 20 |
| TRANSPARÊNCIA | 21 |
| COMUNICAÇÃO E CAPACITAÇÃO | 24 |
| CÓDIGO DE CONDUTA | 24 |
| TRATAMENTO DE DENÚNCIAS DE FRAUDE E CORRUPÇÃO | 25 |
| AÇÕES DE INTEGRIDADE | 28 |

| | |
|---|-----------|
| AÇÕES DE MONITORAMENTO E ATUALIZAÇÃO PERIÓDICA | 30 |
| CANAIS DE COMUNICAÇÃO E INFORMAÇÃO DO MS | 31 |
| REFERÊNCIAS | 33 |



DECLARAÇÃO DA ALTA ADMINISTRAÇÃO

O Ministério da Saúde, comprometido com os valores, os princípios e as normas éticas para a defesa do interesse público, apresenta aos seus colaboradores e à sociedade o seu Plano de Integridade. Este Plano contempla as ações de prevenção, de detecção, de punição e de remediação de ocorrências de quebra de integridade (desvios de conduta, fraude e corrupção).

A integridade, princípio da boa governança pública, é requisito essencial para que possamos atingir os objetivos e cumprir a missão institucional de promover a saúde e o bem-estar de todos, por meio da formulação e da implementação de políticas públicas de saúde, pautando-se pela universalidade, pela integralidade e pela equidade.

Nesse contexto, buscando a promoção de condutas íntegras e éticas, o Ministério da Saúde lança seu Plano de Integridade como ferramenta de combate à fraude, à corrupção e a toda e qualquer quebra de integridade, de forma que todas as decisões tomadas no âmbito da instituição busquem, exclusivamente, o interesse público.



INTRODUÇÃO

Integridade pública refere-se ao alinhamento consistente e à adesão a valores, princípios e normas éticas comuns para sustentar e priorizar os interesses públicos sobre os interesses privados no setor público¹. Integridade é fazer o certo, da forma correta, mesmo que ninguém esteja olhando.

A busca pela integridade representa o combate à fraude, à corrupção e aos desvios de conduta. Uma conduta íntegra, no âmbito da Administração Pública, é aquela que atende aos interesses da sociedade, em contraposição à atuação irregular, fraudulenta ou corrupta, que atende a interesses privados, sejam eles próprios ou de terceiros.

A integridade é um princípio da boa governança pública, que deve nortear todas as ações e decisões dos agentes públicos², as quais têm por obrigação atender, exclusivamente, ao interesse público. A promoção da cultura de ética e integridade impacta positivamente a qualidade, a economicidade, a eficiência e a eficácia das entregas realizadas à sociedade. Assim, é fundamental que as

*Integridade é fazer o certo,
da forma correta, mesmo
que ninguém esteja olhando.*



¹ Conceito definido pela Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE). Disponível em <https://www.oecd.org/gov/ethics/integrity-recommendation-brazilian-portuguese.pdf>.

² O agente público é todo aquele que presta qualquer tipo de serviço ao Estado, que exerce funções públicas, no sentido mais amplo possível dessa expressão, significando qualquer atividade pública. A Lei de Improbidade Administrativa (Lei n. 8.429/1992) conceitua agente público como “todo aquele que exerce, ainda que transitoriamente ou sem remuneração, por eleição, nomeação, designação, contratação ou qualquer outra forma de investidura ou vínculo, mandato, cargo, emprego ou função” na administração direta, indireta ou fundacional de qualquer dos Poderes da União, dos estados, do Distrito Federal ou dos municípios. (Controladoria-Geral da União, no link <https://corregedorias.gov.br/>).

organizações adotem medidas para orientar a atuação de seus colaboradores, com vistas a fomentar a conduta ética e íntegra na instituição.

Nesse contexto, o Decreto n. 9.203, de 22 de novembro de 2017, que dispõe sobre a política de governança da Administração Pública Federal, e a Portaria CGU n. 57, de 4 de janeiro de 2019, estabelecem a obrigatoriedade e as orientações para que os órgãos e as entidades da Administração Pública Federal adotem procedimentos para a estruturação, a execução e o monitoramento de seus Programas de Integridade.

O Programa de Integridade é entendido como o conjunto estruturado de medidas institucionais voltadas para a prevenção, a detecção, a punição e a remediação de práticas de corrupção, fraudes, irregularidades e desvios éticos e de conduta, devendo contemplar a instituição da Unidade de Gestão de Integridade (UGI), a elaboração, a execução e o monitoramento do Plano de Integridade.

A UGI é a unidade responsável pela coordenação da estruturação, da execução e do monitoramento do Programa de Integridade, pela orientação e pelo treinamento dos agentes públicos e pela promoção de outras ações relacionadas à implementação do Programa de Integridade. A partir da reestruturação do Ministério da Saúde, por meio do Decreto n. 9.795, de 17 de maio de 2019, a Diretoria de Integridade passou a atuar como UGI do órgão.

Já o Plano de Integridade é o documento, aprovado pela alta administração, que organiza as medidas de integridade a serem adotadas em determinado período

O Plano de Integridade é o documento, aprovado pela alta administração, que organiza as medidas de integridade a serem adotadas em determinado período de tempo, com vistas a prevenir, detectar, punir e remediar práticas de corrupção, fraudes, irregularidades e desvios éticos e de conduta.

de tempo, com vistas a prevenir, detectar, punir e remediar práticas de quebra de integridade³ (Portaria CGU n. 57/2019).

O Programa de Integridade do Ministério da Saúde (MS), instituído pela Portaria n. 3.788, de 28 de novembro de 2018, deu início à ação estruturada para a criação da UGI e para a elaboração da primeira versão do Plano de Integridade do MS. Neste momento, o MS realiza a atualização do Plano, que deve ser feita periodicamente, visando atender ao dinamismo dos processos institucionais e atuar sobre os riscos de integridade identificados na instituição.

Portanto, este Plano de Integridade atualiza a primeira versão do documento⁴, trazendo os projetos e as atividades planejadas e/ou executados nos exercícios 2020/2021 para minimizar a ocorrência de quebra de integridade na instituição. Destaca-se que diversas ações referidas neste Plano foram executadas ou iniciadas ao longo de 2020 e terão desdobramentos em 2021, como a implantação da Política de Gestão de Riscos e o Projeto de Governança para Aquisição de Insumos Estratégicos em Saúde.

A elaboração e a execução deste Plano evidenciam a preocupação do MS em adotar uma gestão alicerçada em valores éticos que possam produzir inovações e boas práticas, estimulando o comportamento íntegro no âmbito da organização.

³ É considerada quebra de integridade toda ação ou omissão, realizada por agente público, que não atenda ao interesse público, levando à ocorrência de desvio ético e de conduta, fraude ou corrupção, tais como: solicitação, recebimento ou oferta de vantagem indevida, uso de verbas públicas para fins privados, fraudes, abuso de poder/influência, situações que configurem conflito de interesses e nepotismo, uso indevido ou vazamento de informação sigilosa, práticas antiéticas, dentre outros.

⁴ A primeira versão do *Plano de Integridade do Ministério da Saúde* está disponibilizada no seguinte link: <https://www.gov.br/saude/pt-br/acesso-a-informacao/editais-e-transparencia/plano-de-integridade-ms-2018/view>.

O engajamento de todos com a integridade é um passo indispensável para o combate à fraude e à corrupção.

A elaboração e a execução deste Plano evidenciam a preocupação do MS em adotar uma gestão alicerçada em valores éticos que possam produzir inovações e boas práticas, estimulando o comportamento íntegro no âmbito da organização.

São pilares do Programa de Integridade do Ministério da Saúde:

- ✔ Promoção da cultura de ética e integridade.
- ✔ Comprometimento da alta administração e envolvimento de todos os agentes públicos na manutenção de um adequado ambiente de integridade.
- ✔ Identificação e tratamento dos riscos de integridade no âmbito das unidades organizacionais do Ministério da Saúde.
- ✔ Sensibilização e capacitação contínua dos agentes públicos acerca do tema “ética e integridade”.
- ✔ Adoção de ações tempestivas de detecção de casos e punição dos responsáveis por quebras de integridade.

Ações voltadas para o aprimoramento dos mecanismos de integridade pública e para a promoção da saúde e do bem-estar da população são essenciais para o desenvolvimento institucional, já que corrupção, fraude ou qualquer outro tipo de quebra de integridade concorrem para diminuir o alcance, a qualidade e a transparência das ações e dos serviços de saúde confiados à população.

Espera-se dos agentes públicos do Ministério da Saúde, em todos os níveis hierárquicos, um comportamento ético e íntegro, baseado nos valores e nos princípios constitucionais, legais e organizacionais, bem como no Código de Ética Profissional do Poder Executivo Federal.

São consideradas quebra de integridade as práticas de corrupção, fraudes, irregularidades e/ou desvios éticos e de conduta, tais como recebimento/oferta de propina, desvio de verbas, fraudes, abuso de poder/influência, nepotismo, conflito de interesses, uso indevido e vazamento de informação e práticas antiéticas.

Nesse contexto, buscando a promoção de condutas íntegras e éticas, bem como a priorização do interesse público sobre o interesse privado, o Ministério da Saúde publica seu Plano de Integridade como ferramenta de prevenção e combate à fraude, à corrupção e a toda e qualquer quebra de integridade no âmbito da instituição. Este Plano alcança os órgãos de assistência direta e imediata ao ministro de Estado da Saúde, além dos órgãos específicos singulares definidos no Decreto n. 9.795/2019.

Espera-se dos agentes públicos do Ministério da Saúde, em todos os níveis hierárquicos, um comportamento ético e íntegro.

INFORMAÇÕES SOBRE O MINISTÉRIO DA SAÚDE

O Ministério da Saúde é o órgão do Poder Executivo Federal responsável pela organização e pela elaboração de planos e políticas públicas voltados para a promoção, a prevenção e a assistência à saúde da população brasileira. É função do Ministério dispor de condições para a proteção e a recuperação da saúde, reduzindo as enfermidades e promovendo a saúde integral da população, ofertando, assim, mais qualidade de vida para o cidadão.

A Estrutura Regimental do MS foi atualizada pelo Decreto n. 9.795/2019, no qual foram definidas as seguintes áreas de competência do órgão (artigo 1º do Anexo I):

- I. política nacional de saúde;
- II. coordenação e fiscalização do Sistema Único de Saúde – SUS;
- III. saúde ambiental e ações de promoção, proteção e recuperação da saúde individual e coletiva, inclusive a dos trabalhadores e a dos índios;
- IV. informações de saúde;
- V. insumos críticos para a saúde;
- VI. ação preventiva em geral, vigilância e controle sanitário de fronteiras e de portos marítimos, fluviais, lacustres e aéreos;
- VII. vigilância de saúde, especialmente quanto a drogas, medicamentos e alimentos; e
- VIII. pesquisa científica e tecnológica na área de saúde.

É função do Ministério dispor de condições para a proteção e a recuperação da saúde, reduzindo as enfermidades e promovendo a saúde integral da população, ofertando, assim, mais qualidade de vida para o cidadão.



Buscando um sistema de saúde público efetivo e reconhecido por todos (visão de futuro), o Ministério da Saúde tem como missão “**promover a saúde e o bem-estar de todos, por meio da formulação e implementação de políticas públicas de saúde, pautando-se pela universalidade, integralidade e equidade**”.

Para orientar a atuação dos agentes públicos do MS para o alcance da missão institucional, o órgão tem como valores⁵, entre outros, a ética, a transparência e o comprometimento, todos eles fortemente vinculados à conduta íntegra e voltados para o interesse público.

Buscando um sistema de saúde público efetivo e reconhecido por todos (visão de futuro), o Ministério da Saúde tem como missão “promover a saúde e o bem-estar de todos, por meio da formulação e implementação de políticas públicas de saúde, pautando-se pela universalidade, integralidade e equidade”.

⁵ Os valores representam um conjunto de crenças essenciais ou princípios morais que norteiam e influenciam os padrões de comportamento dos profissionais no dia a dia da organização. Devem estar alinhados com a missão e a estratégia da instituição – Gestão da Estratégia com uso do BSC – Enap, 2013. Disponível no link: https://repositorio.enap.gov.br/bitstream/1/1891/1/M%C3%B3dulo_4_GESTAO_BSC%281%29.pdf.

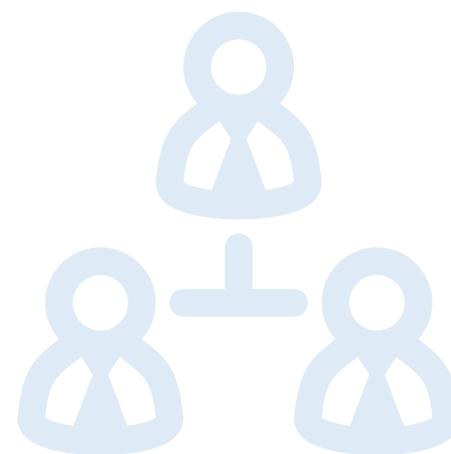
ESTRUTURA DE GOVERNANÇA DE INTEGRIDADE

A governança pública contempla um conjunto de mecanismos postos em prática para auxiliar a gestão na condução de políticas públicas e na prestação de serviços de interesse da sociedade. O Decreto n. 9.203/2017 define a integridade como um princípio e um mecanismo de liderança para o exercício da governança pública, bem como estabelece a competência do Comitê Interno de Governança (CIG) para auxiliar a alta administração na implementação e na manutenção dos princípios e das diretrizes da governança.

Assim, compete ao CIG apoiar a incorporação da integridade nas ações e nos processos da instituição. O Comitê Interno de Governança do Ministério da Saúde (CIG-MS), instituído pela Portaria n. 4.389, de 28 de dezembro de 2018, é um colegiado composto pelos membros da alta administração e é a instância máxima decisória na estrutura de governança do MS, tratando, entre outras, de questões relacionadas à integridade e à gestão de riscos.

Já a Diretoria de Integridade (Dinteg), unidade criada pelo Decreto n. 9.795/2019 e formada pela Coordenação-Geral de Controle Interno (CGCIN), pela Ouvidoria-Geral do SUS (OUVSUS) e pela Corregedoria-Geral do Ministério da Saúde (Correg), é a Unidade de Gestão da Integridade (UGI) do MS.

A promoção da integridade deve ser realizada por meio da prevenção, detecção, punição e remediação dos casos de fraude, corrupção e desvios de conduta.



A Dinteg tem as competências de supervisionar o Programa de Integridade do Ministério da Saúde, com vistas ao seu aperfeiçoamento na prevenção, na detecção, na punição e na remediação de atos lesivos à instituição e de fomentar e apoiar, inclusive com orientações e treinamentos, a promoção da conduta ética e íntegra, da transparência e do acesso à informação.

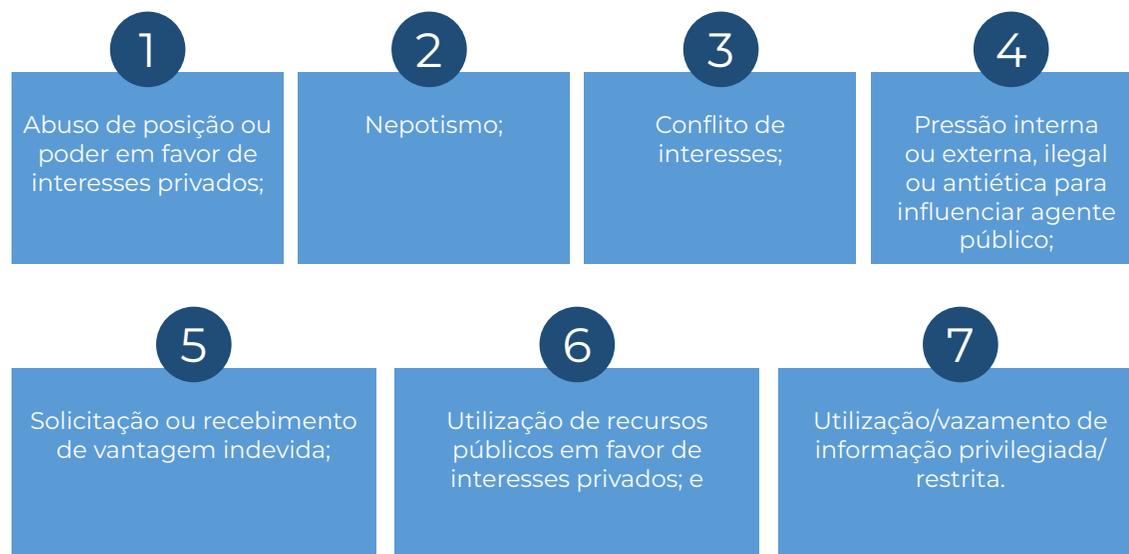
A Comissão de Ética, outra instância de apoio à integridade, tem, entre suas atribuições, a função de atuar como instância consultiva sobre o regramento ético no âmbito do MS, inclusive no que tange às consultas sobre conflito de interesses. A Comissão ainda contribui para a promoção da ética na instituição e realiza procedimentos de investigação de desvio de conduta ética, aplicando, quando for o caso, sanções e recomendações com vistas ao cumprimento das normas do Código de Ética Profissional do Servidor Público Civil do Poder Executivo Federal e do Código de Conduta da Alta Administração Federal.

Por fim, o Departamento Nacional de Auditoria do SUS (DenaSUS), unidade responsável pela auditoria interna do Ministério, tem também a competência de subsidiar as áreas técnicas com os resultados das auditorias, de forma a auxiliar na execução e no controle de suas políticas públicas, contribuindo, portanto, para o fortalecimento da integridade e da atuação pelo interesse público no órgão.

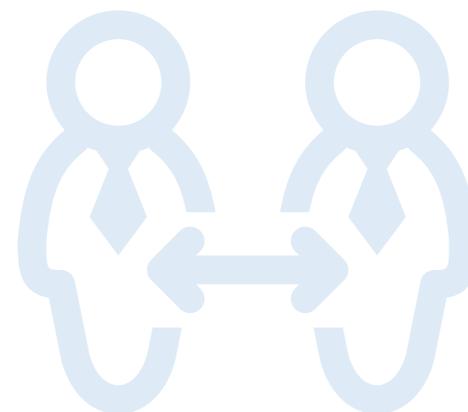
A Dinteg tem as competências de supervisionar o Programa de Integridade do Ministério da Saúde, com vistas ao seu aperfeiçoamento na prevenção, na detecção, na punição e na remediação de atos lesivos à instituição e de fomentar e apoiar, inclusive com orientações e treinamentos, a promoção da conduta ética e íntegra, da transparência e do acesso à informação.

GESTÃO DE RISCOS DE INTEGRIDADE

A gestão de riscos consiste em um conjunto de atividades coordenadas para identificar, analisar, avaliar, tratar e monitorar riscos⁶. Essas atividades permitem que a tomada de decisão pelos gestores ocorra com maior grau de segurança e assertividade para o alcance dos objetivos institucionais. A estrutura de governança e as responsabilidades pela gestão de riscos do MS estão definidas na Política de Gestão de Riscos da instituição.



Riscos de integridade são vulnerabilidades que podem favorecer ou facilitar a ocorrência de práticas de corrupção, fraudes, irregularidades e/ou desvios éticos e de conduta, podendo comprometer os objetivos da instituição.



⁶ Referencial Básico e Gestão de Riscos, TCU/2018. Disponível em <https://portal.tcu.gov.br/biblioteca-digital/referencial-basico-de-gestao-de-riscos.htm>.

A gestão de riscos de integridade visa identificar fragilidades que possibilitem a ocorrência de fraudes, de corrupção e de desvios de conduta, sendo um mecanismo eficiente e necessário para minimizar a ocorrência de quebras de integridade.

Risco de integridade pode ser definido como uma vulnerabilidade que possibilite favorecer ou facilitar a ocorrência de práticas de corrupção, fraudes, irregularidades e/ou desvios éticos e de conduta, podendo comprometer os objetivos da instituição (Portaria CGU n. 57/2019).

Segundo o *Manual para Implementação de Programas de Integridade da CGU*, os riscos de integridade considerados mais relevantes são os seguintes:

- a. **Abuso de posição ou poder em favor de interesses privados:** conduta contrária ao interesse público, valendo-se da sua condição para atender ao interesse privado, em benefício próprio ou de terceiros; eximir-se do cumprimento de obrigações; conceder cargos ou vantagens em troca de algo; favorecer informação para interesses privados, entre outras condutas vedadas.
- b. **Nepotismo:** uma das formas de abuso de posição ou poder em favor de interesses privados, em que se favorecem familiares, conforme disposições do Decreto n. 7.203, de 4 de junho de 2010, especificamente dirigidas ao âmbito da Administração Pública Federal, que define, para efeito de vedação de nepotismo, o seguinte rol de familiares: cônjuge, companheiro ou parente em linha reta ou colateral, por consanguinidade ou afinidade, até o terceiro grau.

A gestão de riscos de integridade visa identificar fragilidades que possibilitem a ocorrência de fraudes, de corrupção e de desvios de conduta, sendo um mecanismo eficiente e necessário para minimizar a ocorrência de quebras de integridade.

- c. **Conflito de interesses:** de acordo com a Lei n. 12.813, de 16 de maio 2013, trata-se de situação gerada pelo confronto entre interesses públicos e privados, que possa comprometer o interesse coletivo ou influenciar, de maneira imprópria, o desempenho da função pública, como, por exemplo: divulgar ou fazer uso de informação privilegiada, em proveito próprio ou de terceiros; exercer atividade que implique a prestação de serviços ou a manutenção de relação de negócio com pessoa física ou jurídica que tenha interesse em decisão do agente público ou de colegiado do qual este participe; exercer, direta ou indiretamente, atividade que, em razão da sua natureza, seja incompatível com as atribuições do cargo ou emprego; praticar ato em benefício de interesse de pessoa jurídica de que participe o agente público, seu cônjuge, companheiro ou parentes, consanguíneos ou afins; receber presente de quem tenha interesse em decisão do agente público ou de colegiado do qual este participe; e prestar serviços, ainda que eventuais, à empresa cuja atividade seja controlada, fiscalizada ou regulada pelo ente ao qual o agente público está vinculado, entre outras.
- d. **Pressão interna ou externa, ilegal ou antiética para influenciar agente público:** são pressões explícitas ou implícitas de natureza hierárquica (interna), de colegas de trabalho (organizacional), política ou social (externa), que podem influenciar indevidamente atuação do agente público, como, por exemplo: influência sobre funcionários subordinados para violar sua conduta devida; ações de retaliação contra possíveis denunciante.

Risco de integridade pode ser definido como uma vulnerabilidade que possibilite favorecer ou facilitar a ocorrência de práticas de corrupção, fraudes, irregularidades e/ou desvios éticos e de conduta, podendo comprometer os objetivos da instituição (Portaria CGU n. 57/2019).

- e. **Solicitação ou recebimento de vantagem indevida:** caracteriza-se por qualquer tipo de enriquecimento ilícito, seja dinheiro ou outra utilidade, dado que ao agente público não se permite colher vantagens em virtude do exercício de suas atividades.
- f. **Utilização de recursos públicos em favor de interesses privados:** apropriação indevida; irregularidades em contratações públicas; e outras formas de utilização de recursos públicos para uso privado (exemplos: veículos oficiais, utilização imprópria de tempo de trabalho).
- g. **Utilização/vazamento de informação privilegiada/restrita:** divulgar ou fazer uso de informação privilegiada, em proveito próprio ou de terceiros, obtida em razão das atividades exercidas, bem como permitir o acesso de pessoas não autorizadas a sistemas de informações da Administração Pública.

Dessa forma, a gestão de riscos de integridade emerge como uma resposta estratégica e sustentável à corrupção, já que coloca o foco das políticas de integridade em uma abordagem dependente do contexto, com ênfase em cultivar uma cultura de integridade em toda a sociedade. Essa abordagem é recomendada pela Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE) e compartilhada pela CGU, pois considera que as formas tradicionais de combate à corrupção, baseadas na criação de mais regras, conformidade mais rigorosa e cumprimento mais rígido, têm eficácia limitada⁷.

Sendo assim, este Plano apresenta as medidas para responder aos riscos de integridade identificados no MS.

⁷ "Behavioural Insights for Public Integrity: harnessing the human factor to counter corruption". OECD Public Governance Reviews. Paris: OECD Publishing. Citado em *Manual para Implementação de Programas de Integridade da CGU*. Disponível em: https://www.cgu.gov.br/Publicacoes/etica-e-integridade/arquivos/manual_profip.pdf.

MEDIDAS DE INTEGRIDADE

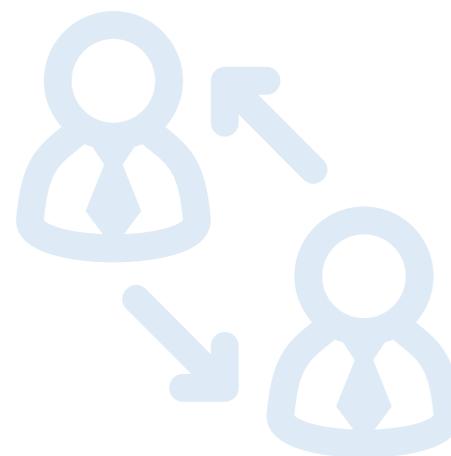
Considerando a importância da ética, da integridade, da boa governança e do alcance da missão institucional, as medidas de integridade ora apresentadas visam ao estabelecimento e à sistematização das ações de promoção da integridade no âmbito do Ministério da Saúde.

Estas medidas contemplam os projetos e as ações mais relevantes executados no MS em 2020 ou programados para 2021, os quais foram definidos a partir das especificidades da Pasta, no que tange à integridade pública.

PROJETOS DE INTEGRIDADE

ACORDO DE COOPERAÇÃO TÉCNICA CELEBRADO ENTRE O MINISTÉRIO DA SAÚDE, O TRIBUNAL DE CONTAS DA UNIÃO E CONTROLADORIA-GERAL DA UNIÃO

O Acordo de Cooperação Técnica celebrado entre Ministério da Saúde, Tribunal de Contas da União (TCU) e Controladoria-Geral da União (CGU), em 2020, tem o objetivo de traçar estratégias e encontrar soluções com potencial de impactar positivamente as ações de saúde, aprimorando as políticas públicas e a aplicação dos recursos federais da saúde. Ele está intimamente ligado às pautas tratadas pela gestão da integridade – como transparência, acesso à informação, prevenção e combate à fraude e à corrupção.



São esperados do Acordo os seguintes resultados:

- a. condução de políticas públicas e prestação de serviços de saúde à sociedade atendendo a princípios da governança pública;
- b. ampliação da transparência dos dados e das informações em saúde para toda a sociedade;
- c. melhoria da qualidade do gasto em saúde;
- d. promoção da melhoria regulatória no âmbito do SUS;
- e. monitoramento do desempenho e avaliação da concepção, da implementação e dos resultados de políticas públicas de saúde;
- f. ampliação do processo decisório orientado por evidências.

Este Projeto é coordenado pelo Gabinete do Ministro (GM) com o apoio da Diretoria de Integridade.

PROJETO DE GOVERNANÇA NA AQUISIÇÃO DE INSUMOS ESTRATÉGICOS PARA A SAÚDE

Considerando a necessidade de garantir o acesso da população a insumos estratégicos (IE) para a saúde (medicamentos e imunobiológicos) de qualidade, em tempo oportuno, em quantidade adequada e de forma vantajosa para a Administração Pública, a Diretoria de Integridade estruturou o Projeto de Governança na Aquisição de Insumos Estratégicos para a Saúde (Pgaie), o qual conta com a participação de profissionais integrantes de todas as áreas envolvidas no processo de aquisição.

Esse Projeto visa aprimorar a estrutura de governança e gerir os riscos do processo de aquisição de IE, de forma a aperfeiçoar o processo aquisitivo e a assegurar a utilização eficiente de recursos públicos, alinhando as aquisições às prioridades estratégicas institucionais.

Atualmente, o Projeto encontra-se na fase de mapeamento dos riscos que possam comprometer o alcance dos objetivos do processo de aquisição (identificação, análise e mensuração), bem como de proposição das ações para responder aos riscos identificados, de forma a minimizar a probabilidade de ele se materializar e/ou de reduzir seus possíveis impactos.

TRANSPARÊNCIA

A transparência pública, entendida na sua totalidade, abarca tanto a transparência ativa (divulgação de informações de interesse coletivo ou geral, independentemente de requerimentos da sociedade) e passiva (prestação de informações em decorrência de solicitações de acesso à informação) quanto os dados abertos (dados que qualquer pessoa pode livremente acessar, utilizar, modificar e compartilhar para qualquer finalidade). É por meio desse mecanismo que a sociedade toma conhecimento e fiscaliza os atos da Administração Pública.

Uma vez que o acesso às informações pelo cidadão representa elemento fundamental para o efetivo controle social e que a transparência é um dos pilares do Programa de Integridade e da boa governança pública, o Ministério da Saúde propõe, nesta versão do Plano, ações que visam atender aos preceitos da Lei n. 12.527, de 18 de novembro de 2011 (Lei de Acesso à Informação – LAI), que estabelece a obrigatoriedade para que as informações de interesse coletivo ou geral sejam divulgadas de ofício pelos órgãos públicos de forma espontânea e proativa. Essas ações constam do **Projeto Transparência Ativa**, cujo objetivo é

A transparência pública, entendida na sua totalidade, abarca tanto a transparência ativa (divulgação de informações de interesse coletivo ou geral, independentemente de requerimentos da sociedade) e passiva (prestação de informações em decorrência de solicitações de acesso à informação) quanto os dados abertos (dados que qualquer pessoa pode livremente acessar, utilizar, modificar e compartilhar para qualquer finalidade). É por meio desse mecanismo que a sociedade toma conhecimento e fiscaliza os atos da Administração Pública.

adequar a transparência do MS à LAI e proporcionar ao cidadão acesso rápido, fácil e preciso às informações. O quadro a seguir sintetiza as principais entregas previstas no Projeto.

Com o objetivo de ampliar a transparência e de atender às demandas do cidadão, há neste Plano, também, propostas de treinamento e de comunicação que visam qualificar os agentes públicos da Pasta sobre este tema, nos moldes da capacitação já realizada em 2020.

Quadro 1 – Promoção da Transparência

| Ação | Responsável | Prazo | Situação |
|--|--|-------------------|----------------------|
| Elaboração do Projeto Transparência Ativa | Coordenação-Geral de Controle Interno (CGCIN) | 1º semestre/2020 | Concluído |
| Realização de Diagnóstico da Transparência Ativa do MS com base no Guia de Transparência Ativa da CGU | CGCIN | 1º semestre/2021 | Concluído |
| Realização de capacitação sobre a LAI e a LGPD | Diretoria de Integridade (Dinteg)/CGCIN | 2º semestre /2020 | Concluído |
| Capacitação e comunicação sobre transparência | Ouvidoria-Geral do SUS (OUVSUS) e CGCIN | 2020/2021 | Atividade continuada |
| Levantamento das ações de aprimoramento da transparência ativa nas secretarias | CGCIN | 1º semestre/2021 | Em execução |
| Inclusão do item “Perguntas Frequentes” no Portal do MS | Assessoria de Comunicação (Ascom) e OUVSUS, com apoio das Secretarias Finalísticas | 1º semestre/2021 | A iniciar |
| Revisão dos acórdãos e das recomendações de auditoria (TCU e CGU) relacionados à transparência ativa do MS | CGCIN | 1º semestre/2021 | A iniciar |
| Capacitação dos pontos focais da LAI das unidades do MS | OUVSUS | 1º semestre/2021 | A iniciar |
| Adequação das informações divulgadas no Portal do MS à Lei de Acesso à Informação | Departamento de Monitoramento e Avaliação do SUS (Demas), Ascom e OUVSUS | 2º semestre/2021 | A iniciar |

Fonte: Autoria própria.

COMUNICAÇÃO E CAPACITAÇÃO

O sucesso de uma organização depende de sua cultura ética e da integridade de seus profissionais⁸. A promoção da cultura de ética e de integridade é uma das principais medidas preventivas de situações de quebra de integridade. Portanto, as ações de capacitação e de comunicação são indispensáveis para a efetividade do Programa de Integridade.

Assim, com vistas ao desenvolvimento da cultura institucional de integridade por meio de uma estratégia consistente, permanente e contínua, o MS dispõe do **Plano de Comunicação e Capacitação em Integridade**, que, com base nas necessidades da instituição, contempla os temas a serem abordados, assim como o planejamento das ações de comunicação e de capacitação a serem realizadas em apoio às demais medidas de integridade.

Em 2020, foram realizadas, entre outras, capacitações sobre gestão de riscos e as três linhas de defesa, Lei de Acesso à informação, Lei Geral de Proteção de Dados, e sobre como identificar e prevenir fraudes em licitações.

CÓDIGO DE CONDUTA

O Código de Conduta do Poder Executivo Federal é um instrumento que deve guiar as condutas dos agentes públicos do Ministério da Saúde no desempenho das funções institucionais, independentemente do vínculo funcional e da posição hierárquica⁹.

⁸ Referencial de Combate à Fraude e Corrupção – TCU, 2018.

⁹ O Código de Conduta do Poder Executivo Federal e as Resoluções da Comissão de Ética Pública podem ser encontrados no

O sucesso de uma organização depende de sua cultura ética e da integridade de seus profissionais. A promoção da cultura de ética e de integridade é uma das principais medidas preventivas de situações de quebra de integridade. Portanto, as ações de capacitação e de comunicação são indispensáveis para a efetividade do Programa de Integridade.

A fim de detalhar e especificar quais condutas devem ser adotadas no MS, foi elaborada, com a participação da Rede de Ética do MS, da Comissão de Ética e da Diretoria de Integridade, a minuta do Código de Conduta Ética do Ministério da Saúde, que passou por consulta pública interna e encontra-se em fase final de revisão pela Comissão de Ética para, na sequência, ser submetido à aprovação do Comitê Interno de Governança.

TRATAMENTO DE DENÚNCIAS DE FRAUDE E CORRUPÇÃO

As denúncias encaminhadas ao MS devem ser efetuadas exclusivamente na Ouvidoria-Geral do SUS (Decreto n. 10.153, de 3 de dezembro de 2019). Todas elas são tratadas com confidencialidade, por meio da adoção dos procedimentos preconizados pelo Decreto n. 9.492, de 5 de setembro de 2018, o qual dispõe sobre a participação, a proteção e a defesa dos direitos do usuário dos serviços públicos da Administração Pública Federal, e pela Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD – Lei n. 13.709, de 14 de agosto de 2018).

As denúncias, uma vez recebidas e tratadas pela Ouvidoria, são encaminhadas às instâncias de apuração, conforme cada caso. As situações de irregularidades que se enquadrarem nas vedações previstas pela Lei n. 8.112, de 11 de dezembro de 1990, são encaminhadas para a Corregedoria-Geral do MS, unidade vinculada ao Sistema de Correição do Poder Executivo Federal. As denúncias relacionadas a desvios éticos vedados pelo Decreto n. 1.171, de 22 de junho de 1994, são encaminhadas para a Comissão de Ética.

link <http://etica.planalto.gov.br/sobre-a-cep/legislacao>.

A Diretoria de Integridade atua na apuração de denúncias de fraude e de corrupção, podendo encaminhá-las para os órgãos de apuração competentes (CGU, TCU, Ministério Público) e/ou às instâncias internas (Corregedoria, Comissão de Ética), conforme o caso.

Em decorrência da necessidade de ampliar a divulgação de informações sobre o fluxo de denúncias, o papel da Ouvidoria e das outras instâncias de recebimento e apuração das denúncias no MS, bem como acerca da legislação que rege o tema, este Plano apresenta medidas que visam à qualificação dos agentes públicos do Ministério, inclusive daqueles incumbidos de atuar nessas áreas.

A Diretoria de Integridade atua na apuração de denúncias de fraude e de corrupção, podendo encaminhá-las para os órgãos de apuração competentes (CGU, TCU, Ministério Público) e/ou às instâncias internas (Corregedoria, Comissão de Ética), conforme o caso.

Quadro 2 – Ações de Detecção, Punição e Remediação de Casos de Fraude e Corrupção

| Ação | Responsável | Prazo | Situação |
|---|--|------------------|----------------------|
| Apuração de denúncias de fraude e corrupção | Dinteg/CGCIN | 2020–2021 | Atividade continuada |
| Instrução de processo administrativo de responsabilização de servidor (sindicância e PAD) | Corregedoria-Geral (Correg) | 2020–2021 | Atividade continuada |
| Instrução de processo administrativo de responsabilização de pessoa jurídica (PAR) | Correg | 2020–2021 | Atividade continuada |
| Divulgação das ações da Corregedoria no Portal do Ministério da Saúde | Correg | 1º semestre/2021 | A iniciar |
| Elaboração e execução de Plano de Ação para remediação de fraude e corrupção | CGCIN, OUVSUS, Correg, Secretaria-Executiva (SE) | 2º semestre/2021 | A iniciar |

Fonte: Autoria própria.

AÇÕES DE INTEGRIDADE

Quadro 3 – Promoção da Ética e da Integridade

| Ação | Responsáveis | Prazos | Situação |
|--|---|------------------|----------------------|
| Realização do Seminário Ética e Integridade, no Rio de Janeiro, com a participação dos hospitais e institutos federais | Dinteg/CGCIN | 1º semestre/2020 | Concluído |
| Publicação de textos sobre condutas éticas na IntegraMS e nos painéis de comunicação | Comissão de Ética do MS (Cems) | 2020–2021 | Atividade continuada |
| Elaboração e execução do Plano de Comunicação e Capacitação em Integridade | Dinteg/CGCIN | 2020–2021 | Atividade continuada |
| Apuração de denúncias relativas a infrações éticas e de conduta | Cems | 2020–2021 | Atividade continuada |
| Elaboração do Código de Conduta Ética do Ministério da Saúde | Rede de Ética do MS e Cems, com o apoio da Dinteg | 1º semestre/2021 | Em execução |
| Criação do Comitê de Ética do Ministério da Saúde no Rio de Janeiro | Cems | 2021 | Em execução |
| Disseminação do Código de Conduta Ética do Ministério da Saúde | Cems | Ao longo de 2021 | A iniciar |
| Criação de rede de apoio à Comissão de Ética nas unidades estaduais do MS | Cems | 1º semestre/2021 | A iniciar |
| Inclusão de tópico referente à integridade no Portal do MS | Dinteg/CGCIN e Ascom | 1º semestre/2021 | A iniciar |
| Divulgação Interna do Programa e do Plano de Integridade | Dinteg/CGCIN e Ascom | Ao longo de 2021 | A iniciar |
| Realização de reuniões intersetoriais para abordagem de temas relativos à conduta ética – “Café com Ética” | Comissão de Ética | Ao longo de 2021 | A iniciar |

Fonte: Autoria própria.

Quadro 4 – Gerenciamento de Riscos, Controles Internos e Cumprimento de Recomendações de Auditoria

| Ação | Responsáveis | Prazos | Situação |
|--|---|------------------|----------------------|
| Capacitação de profissionais do MS em gestão de riscos | Dinteg/CGCIN | 2º semestre/2020 | Concluído |
| Capacitação de profissionais do MS em licitações e contratos | Dinteg | 2º semestre/2020 | Concluído |
| Revisão da Portaria n. 4.389/2018, que institui o Comitê Interno de Governança do Ministério da Saúde | Dinteg/CGCIN | 2º semestre/2020 | Concluído |
| Revisão da Política de Gestão de Riscos (Portaria n. 1.822, de 20 de julho de 2017) | Dinteg/CGCIN | 2º semestre/2020 | Concluído |
| Elaboração da Metodologia de Gestão de Riscos do MS | Dinteg/CGCIN | 2º semestre/2020 | Concluído |
| Informe Semanal TCU ¹ | CGCIN | 2020-2021 | Atividade continuada |
| Realização da gestão de riscos do processo de aquisição de insumos estratégicos, no âmbito do Pgaie ² | Dinteg, Saes, SCTIE, SE, Dlog/SE, SAA/SE SVS, Saps, Sesai | 1º semestre/2021 | Em execução |
| Informe Mensal CGU ³ | Dinteg/CGCIN | 1º semestre/2021 | A iniciar |

Fonte: Autoria própria.

¹ Informe Semanal TCU: documento enviado às unidades organizacionais do MS que apresenta informações acerca dos acordões e das decisões, das pautas das sessões, dos prazos das diligências, das auditorias e das notícias do TCU.

² Pgaie – Projeto de Governança nas Aquisições de Insumos Estratégicos.

³ Informe Mensal CGU: documento a ser enviado às unidades organizacionais do MS que apresenta informações das ações de controle (auditorias/fiscalizações e solicitações de informações) realizadas pela CGU, notícias e fatos relevantes sobre o MS divulgados no portal da Controladoria.

AÇÕES DE MONITORAMENTO E ATUALIZAÇÃO PERIÓDICA

O monitoramento do Programa de Integridade será realizado de forma contínua, visando acompanhar o andamento dos projetos e das ações elencadas neste Plano, comparando-se o previsto com o realizado e identificando-se eventuais oportunidades de adoção de medidas para adequar a condução dos trabalhos.

A Diretoria de Integridade, Unidade de Gestão de Integridade do MS, será a responsável por este monitoramento, por meio da atuação da CGCI), à qual caberá a atualização deste Plano, conforme os resultados obtidos no monitoramento.

A seguir, estão elencadas algumas das ações a serem desenvolvidas:

Quadro 5 – Ações de Monitoramento e Atualização Periódica

| Ação | Responsável | Prazos | Situação |
|--|---|------------------|----------------------|
| Monitoramento da execução dos projetos e das ações previstas no Plano de Integridade | CGCIN | 2020-2021 | Atividade continuada |
| Aplicação do questionário de percepção de integridade | CGCIN | 2º semestre/2021 | A iniciar |
| Avaliação do Programa de Integridade | Dinteg/CGCIN | 2º semestre/2021 | A iniciar |
| Elaboração/atualização e aprovação da nova versão do Plano de Integridade | Dinteg/CGCIN e Comitê Interno de Governança | 2º semestre/2021 | A iniciar |

Fonte: Autoria própria.

CANAIS DE COMUNICAÇÃO E INFORMAÇÃO DO MS

| RESPONSÁVEL | CANAIS DE COMUNICAÇÃO DO MS E TEMAS TRATADOS |
|---|---|
| MINISTÉRIO DA SAÚDE | Acessar informações sobre ações e programas do MS e demais informativos de saúde no Brasil: Portal do Ministério da Saúde (https://www.gov.br/saude/pt-br). |
| OUVIDORIA-GERAL DO SUS | <p>Apresentar denúncia, sugestão, elogio, reclamação ou solicitação de providência ou de simplificação de serviço, e apresentar denúncia ou representação de infração ao Código de Ética.</p> <p>Internet: Fala.br – Plataforma Integrada de Ouvidoria e Acesso à Informação da Controladoria-Geral da União (https://ouvidoria.gov.br/sistema) e Portal do Ministério da Saúde (https://www.gov.br/saude/pt-br).</p> <p>Telefone: 136 (Serviço de Utilidade Pública Disque-Saúde 136).</p> <p>Carta: Ouvidoria-Geral do Sistema Único de Saúde (SRTVN, Quadra 701 – Via W5 Norte, lote D, Ed. PO 700, 4º andar, 70719-040 – Brasília/DF).</p> <p>Presencial (suspensão temporária em razão da covid-19 – Portaria GM/MS n. 428, de 19 de março de 2020, art. 8º): Ouvidoria-Geral do Sistema Único de Saúde (SRTVN, Quadra 701 – Via W5 Norte, lote D, Ed. PO 700, 4º andar, 70719-040 – Brasília/DF).</p> |
| SERVIÇOS DE INFORMAÇÃO AO CIDADÃO (SIC) | <p>Apresentar requerimentos de acesso a informações.</p> <p>Sistema Eletrônico do Serviço de Informação ao cidadão: sic@saude.gov.br</p> <p>Telefone: (61) 3315-6136</p> |

| RESPONSÁVEL | CANAIS DE COMUNICAÇÃO DO MS E TEMAS TRATADOS |
|---------------------------------------|---|
| COMISSÃO DE ÉTICA | <p>Apresentar dúvida ou consulta relacionada a questões éticas e apresentar pedido de autorização ou consulta sobre a existência de conflito de interesses entre as atribuições do cargo e atividade privada que deseje desempenhar.</p> <p>E-mail: comissao.etica@saude.gov.br</p> |
| COORDENAÇÃO-GERAL DE CONTROLE INTERNO | <p>Apresentar sugestão ou dúvida referente ao Plano de Integridade, à transparência e à gestão de riscos, incluindo os de integridade.</p> <p>E-mail: cgcin@saude.gov.br</p> |
| CORREGEDORIA-GERAL DO MS | <p>Atuar na prevenção e na apuração de irregularidades praticadas por agentes públicos e entes privados em desfavor do Ministério da Saúde.</p> <p>Fala.br – Plataforma Integrada de Ouvidoria e Acesso à Informação da Controladoria-Geral da União (https://ouvidoria.gov.br/sistema);</p> <p>Portal do Ministério da Saúde (https://www.gov.br/saude/pt-br).</p> |

REFERÊNCIAS

BRASIL. Controladoria-Geral da União. **Manual para Implementação de Programas de Integridade-Orientações para o setor público.** Brasília, DF: Ministério da Transparência, 2017. Disponível em: https://www.gov.br/cgu/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/integridade/arquivos/manual_profip.pdf. Acesso em: 19 mar. 2021.

BRASIL. Controladoria-Geral da União. Portal de Corregedorias. **Agentes Públicos e Agentes Políticos.** Brasília, DF: CGU, 2020. Disponível em: <https://corregedorias.gov.br/assuntos/perguntas-frequentes/agentes-publicos-e-agentes-politicos>. Acesso em: 19 mar. 2021.

BRASIL. Presidência da República. Secretaria-Geral. Subchefia para Assuntos Jurídicos. **Decreto n. 9.795, de 17 de maio de 2019.** Aprova a Estrutura Regimental e o Quadro Demonstrativo dos Cargos em Comissão e das Funções de Confiança do Ministério da Saúde. Brasília, DF: Presidência da República, 2019. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2019/decreto/D9795.htm. Acesso em: 19 mar. 2021.

BRASIL. Presidência da República. Secretaria-Geral. Subchefia para Assuntos Jurídicos. **Lei n. 12.527, de 18 de novembro de 2011.** Regula o acesso a informações previsto no inciso XXXIII do art. 5º 2011 e dá outras providências. Brasília, DF: Presidência da República, 2011. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/lei/l12527.htm. Acesso em: 19 mar. 2021.

ESCOLA NACIONAL DE ADMINISTRAÇÃO PÚBLICA (Brasil). **Gestão da Estratégia com uso do BSC:** Módulo 3. Brasília, DF: Escola Nacional de Administração Pública, 2014. Disponível em: https://repositorio.enap.gov.br/bitstream/1/1890/1/M%C3%B3dulo_3_GESTAO_BSC%281%29.pdf. Acesso em: 19 mar. 2021.



CONTE-NOS O QUE PENSA SOBRE ESTA PUBLICAÇÃO.

CLIQUE AQUI E RESPONDA A PESQUISA.

DISQUE SAÚDE **136**

Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde
bvsmms.saude.gov.br



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

Governo
Federal

DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO

Publicado em: 10/06/2021 | Edição: 107 | Seção: 1 | Página: 139

Órgão: Ministério da Saúde/Gabinete do Ministro

PORTARIA GM/MS Nº 1.185, DE 9 DE JUNHO DE 2021

Institui a Política de Gestão de Riscos no âmbito do Ministério da Saúde (PGR/MS).

O MINISTRO DE ESTADO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe confere o art. 87, parágrafo único, incisos I e II, da Constituição e tendo em vista o disposto no Decreto nº 9.203, de 22 novembro de 2017, no Decreto nº 9.795, de 17 de maio de 2019, e na Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, resolve:

Art. 1º Instituir a Política de Gestão de Riscos do Ministério da Saúde - PGR/MS, estabelecendo objetivos, princípios, responsabilidades e competências a serem observados no âmbito desse Ministério, em todos os processos organizacionais, incluindo o planejamento estratégico e todos os processos de gestão de projetos e gestão de mudanças.

OBJETIVOS DA POLÍTICA

Art. 2º São objetivos desta Política de Gestão de Riscos:

I - subsidiar a tomada de decisão para o alcance dos objetivos institucionais; e

II - fortalecer os controles internos da gestão, contribuindo para a melhoria dos processos e do desempenho institucional.

Art. 3º A PGR/MS, seus planos, metodologias, guias e procedimentos são aplicáveis a todas as Unidades da estrutura deste Ministério, abrangendo todos os colaboradores e aqueles que, de alguma forma, desempenham atividades no Órgão.

Art. 4º Para efeito desta Política de Gestão de Riscos, entende-se por:

I - **Apetite a risco**: nível de risco que uma organização está disposta a aceitar na busca de seus objetivos;

II - **Controles internos da gestão**: conjunto de regras, procedimentos, diretrizes, protocolos e rotinas destinados a evitar, mitigar, transferir, compartilhar ou aceitar os riscos e a oferecer segurança razoável para a consecução da missão da organização;

III - **Gerenciamento de riscos**: processo destinado a identificar, analisar, avaliar, tratar, monitorar e comunicar os potenciais eventos ou situações que possam impactar o alcance dos objetivos da instituição;

IV - **Gestão de riscos**: processo de natureza permanente, estabelecido, direcionado e monitorado pela alta administração, que sistematiza, estrutura e coordena as atividades de gerenciamento de riscos da organização;

V - **Plano de Gestão de Riscos**: documento que aborda os processos definidos como prioritários para o gerenciamento de riscos no período subsequente;

VI - **Plano de Respostas aos Riscos**: documento que contém o conjunto de ações necessárias para adequar os níveis de riscos de determinado processo, considerando o custo-benefício da implantação dos controles; e

VII - **Risco**: possibilidade de ocorrência de um evento que poderá impactar o cumprimento dos objetivos institucionais.

Art. 5º A gestão de riscos do Ministério da Saúde observará os seguintes princípios:

I - estar alinhada com os objetivos institucionais do planejamento estratégico;

II - ser aderente às boas práticas de governança, à integridade e à inovação;

- III - abordar explicitamente a incerteza, com vistas à melhoria contínua dos processos, observada a relação custo-benefício da implantação dos controles;
- IV - estar amparada no apetite a riscos declarados pela alta administração;
- V - agregar valor e proteger o ambiente interno do Ministério;
- VI - ser parte integrante dos processos organizacionais e das políticas públicas do Ministério da Saúde;
- VII - adotar os planos, metodologias e ferramentas definidos pela instituição;
- VIII - ser sistemática, estruturada e oportuna;
- IX - ser baseada nas melhores informações disponíveis;
- X - ser compatível com a natureza, a complexidade e a relevância dos riscos dos projetos estratégicos e processos organizacionais;
- XI - ser realizada de forma contínua; e
- XII - considerar os valores humanos e culturais da instituição.

DA ESTRUTURA

Art. 6º A estrutura de governança da gestão de riscos do MS será composta por:

I - Comitê Interno de Governança (CIG): composto pelo Ministro de Estado do Ministério da Saúde, pelo Secretário Executivo e pelos titulares das demais Secretarias, conforme Portaria GM/MS nº 870, de 3 de maio de 2021;

II - Comitê de Gestão de Riscos (CGR): composto por representantes das Secretarias, indicados pelos Secretários das pastas, com cargo de Direção e Assessoramento Superior (DAS) 5 ou equivalente, que tenham conhecimento em gestão de riscos e autonomia para a tomada de decisão;

III - Unidade de Gestão de Riscos e Integridade (UGRI): composta, em cada Secretaria e Superintendência Estadual do Ministério da Saúde (SEMS), por profissionais com conhecimento em gestão de riscos que serão vinculados, hierarquicamente, às Unidades Organizacionais e, tecnicamente, à Diretoria de Integridade (DINTEG); e

IV - Gestor de Processo (GP): responsável direto por determinado processo, inclusive pelo seu gerenciamento de riscos.

§ 1º Os titulares das Secretarias são responsáveis pelos processos e pelo gerenciamento dos riscos de sua Unidade.

§ 2º Ao menos 1 (um) integrante da UGRI deverá ter dedicação exclusiva para atuação em gestão de riscos.

DAS COMPETÊNCIAS

Art. 7º Ao Comitê Interno de Governança (CIG), compete:

I - assegurar o alinhamento da gestão de riscos com os objetivos do planejamento estratégico institucional;

II - aprovar a Política e o Plano de Gestão de Riscos;

III - definir o apetite a riscos e deliberar sobre as propostas de alteração dos níveis de exposição a riscos que possam impactar o alcance dos objetivos institucionais;

IV - assegurar que as informações relevantes sobre gestão de riscos estejam disponíveis para subsidiar a tomada de decisão;

V - assegurar a utilização de mecanismos de comunicação e de institucionalização da gestão de riscos;

VI - deliberar sobre o resultado da avaliação de desempenho institucional da gestão de riscos;

VII - assegurar a realização de ações que incentivem e promovam a cultura e a capacitação na gestão de riscos; e

VII - assegurar alocação dos recursos necessários à gestão de riscos.

Art. 8º Ao Comitê de Gestão de Riscos (CGR), compete:

I - promover o alinhamento da gestão de riscos com os objetivos do planejamento estratégico institucional;

II - avaliar as propostas de Política de Gestão de Riscos para submetê-la ao CIG;

III - aprovar a Metodologia de Gestão de Riscos;

IV - avaliar o Plano de Gestão de Riscos consolidado pela DINTEG e definir quais processos serão sugeridos ao CIG para integrar o Plano;

V - manifestar sobre o apetite a risco e sobre as propostas de alteração dos níveis de exposição a riscos recebidos das UGRI, para submetê-los aos CIG;

VI - comunicar ao CIG, informações relevantes sobre a gestão de riscos para subsidiar o processo de tomada de decisão;

VII - aprovar mecanismos de comunicação da gestão de riscos;

VIII - aprovar os Planos de Respostas aos Riscos;

IX - analisar o relatório de avaliação de desempenho institucional da gestão de riscos e submetê-lo ao CIG; e

X - apoiar as ações que incentivem e promovam a cultura e a capacitação em gestão de riscos.

Art. 9º À Unidade de Gestão de Riscos e Integridade (UGRI), compete:

I - coordenar o gerenciamento de riscos dos processos de sua Unidade Organizacional;

II - assegurar o alinhamento do processo de gerenciamento de riscos da sua Unidade Organizacional com os objetivos do planejamento estratégico institucional;

III - apoiar e monitorar o processo de gerenciamento de riscos da sua Unidade Organizacional;

IV - consolidar as informações apresentadas pelos Gestores de Processos e propor os processos prioritários de sua Unidade Organizacional que poderão compor o Plano de Gestão de Riscos;

V - assegurar o cumprimento do apetite a risco definido e submeter as propostas de alteração dos níveis de exposição a riscos ao titular da Unidade Organizacional;

VI - comunicar, ao titular da Unidade Organizacional, as informações relevantes sobre a gestão de riscos para subsidiar o processo de tomada de decisão;

VII - avaliar os Planos de Respostas aos Riscos elaborados pelos Gestores de Processos, submetê-los ao titular da Unidade Organizacional para aprovação e encaminhá-los à DINTEG;

VIII - analisar e emitir opinião sobre os Relatórios de Gestão de Riscos elaborados pelos Gestores de Processos, submetê-los ao titular da Unidade Organizacional e encaminhá-los à DINTEG;

IX - apoiar a cultura e as ações de capacitação em gestão de riscos; e

X - atuar na articulação com os Gestores de Processos e com as demais Unidades responsáveis pela gestão de riscos no MS.

Art. 10. Ao Gestor de Processos (GP), compete:

I - alinhar o processo de gerenciamento de riscos com os objetivos do planejamento estratégico institucional;

II - aplicar a Metodologia e utilizar as ferramentas da gestão de riscos nos processos sob sua responsabilidade;

III - selecionar os processos sob sua responsabilidade que devam ter os riscos gerenciados e tratados com prioridade e propor sua inclusão no Plano de Gestão de Riscos;

IV - observar o apetite a risco definido e propor alterações dos níveis de exposição a riscos, quando for o caso;

V - gerar e comunicar à UGRI, informações relevantes sobre a gestão de riscos para subsidiar o processo de tomada de decisão;

VI - elaborar o Plano de Resposta aos Riscos dos processos sob sua responsabilidade;

VII - avaliar os resultados da execução dos Planos de Resposta aos Riscos;

VIII - elaborar os Relatórios de Gestão de Riscos dos processos sob sua responsabilidade e encaminhar à UGRI para análise;

IX - estimular a cultura e a capacitação em gestão de riscos; e

X - averiguar, ao longo do tempo, se os riscos de seus processos estão em níveis aceitáveis, considerando os controles implementados.

Art. 11. À Diretoria de Integridade (DINTEG), compete:

I - supervisionar o alinhamento da gestão de riscos com os objetivos do planejamento estratégico institucional;

II - propor Política, Metodologia e normas para a gestão de riscos;

III - apoiar e assessorar as UGRI no processo de gerenciamento de riscos das suas Unidades Organizacionais;

IV - consolidar as informações apresentadas pelas UGRI para subsidiar a elaboração da proposta do Plano de Gestão de Riscos e sugerir ajustes, se for o caso;

V - contribuir com a definição de apetite ao risco e monitorar as propostas de alteração dos níveis de exposição a riscos das Unidades Organizacionais;

VI - propor mecanismos de comunicação e de institucionalização da gestão de riscos;

VII - consolidar e comunicar, ao CGR e ao CIG, as informações relevantes sobre a gestão de riscos para subsidiar o processo de tomada de decisão;

VIII - manifestar sobre os Planos de Respostas aos Riscos das Unidades Organizacionais, encaminhando ao CGR para análise e aprovação;

IX - acompanhar a implementação dos Planos de Respostas aos Riscos e comunicar o seu estágio de execução ao CGR;

X - elaborar, anualmente, o relatório de avaliação de desempenho institucional da gestão de riscos e submetê-lo ao CGR;

XI - promover a cultura e as ações de capacitação em gestão de riscos;

XII - acompanhar o resultado da gestão de riscos e propor os encaminhamentos necessários;

XIII - apoiar a implantação e melhoria contínua do processo de gerenciamento de riscos; e

XIV - assessorar tecnicamente o Comitê Interno de Governança e o Comitê de Gestão de Riscos.

§ 1º A DINTEG é dotada de autonomia para solicitar, às Unidades do Ministério da Saúde, documentos e informações necessárias à execução de suas atividades;

§ 2º A DINTEG poderá promover outras ações relacionadas à implementação da gestão de riscos em conjunto com Unidades do Ministério da Saúde, resguardados os princípios de independência e autonomia na forma de atuação.

Art. 12. Ao Departamento Nacional de Auditoria do SUS (DENASUS), compete:

I - avaliar, de forma independente, a gestão de riscos do MS;

II - avaliar o alinhamento da gestão de riscos com os objetivos do planejamento estratégico institucional; e

III - subsidiar as áreas técnicas com os resultados das auditorias, de forma a auxiliar na seleção de processos prioritários para o gerenciamento de riscos.

DO FUNCIONAMENTO DO COMITÊ DE GESTÃO DE RISCOS (CGR)

Art. 13. O CGR-MS será coordenado pelo representante da Secretaria Executiva, que em seus impedimentos legais será representado pelo seu substituto legal.

§ 1º Os titulares indicados para compor o CGR-MS terão como suplentes seus substitutos legais em suas respectivas Secretarias.

§ 2º A secretaria executiva do CGR-MS será exercida pela Secretaria Executiva do Ministério da Saúde, que será responsável pela pauta das reuniões técnicas, prestará apoio administrativo e logístico aos trabalhos do CGR/MS.

Art. 14. O CGR-MS reunir-se-á, em caráter ordinário, trimestralmente e, em caráter extraordinário, quando convocado pelo seu Coordenador, sempre que necessário.

§ 1º O quórum para a reunião do CGR-MS é de maioria simples dos membros e o quórum de aprovação é de maioria dos presentes.

§ 2º As atas e resoluções do CGR-MS serão disponibilizadas em sítio eletrônico do Ministério da Saúde, ressalvado o conteúdo sujeito a sigilo ou restrição de acesso, nos termos da Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011.

§ 3º Os membros do CGR-MS que se encontrarem no Distrito Federal se reunirão presencialmente e os membros que se encontrarem em outros entes federativos participarão da reunião por meio de videoconferência.

Art. 15. A participação no CGR-MS será considerada prestação de serviço público relevante não remunerada.

DAS DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 16. A implantação e implementação desta Política será realizada de forma gradual e continuada no âmbito do MS e das Unidades do Ministério da Saúde.

Art. 17. Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 18. Fica revogada a Portaria GM/MS nº 1.822, de 20 de julho de 2017, publicada no Diário Oficial da União nº 139, de 21 de julho de 2017, Seção 1, página 163, que trata do tema de gestão de riscos.

MARCELO ANTÔNIO CARTAXO QUEIROGA LOPES

Este conteúdo não substitui o publicado na versão certificada.